

کاهش ثانوی ایمنی

Secondary Immune Deficiency

دکتر عذرا فخاری * دکتر عباس تحصیلی *

RESUME

Déficiences immunitaire acquises

Les déficits immunitaires pathologiques affectent le système des phagocytes, l'immunité à médiation cellulaire et la synthèse des immunoglobulines soit séparément, soit conjointement.

La manifestation clinique de ces déficits est la fréquence des infections bactérielles, virales et mycotiques.

Le traitement des déficits immunitaire à part la thérapie antiinfectieuse consiste:

1—en une thérapie substitutionnelle (granulocytes, lymphocytes, immunoglobulines)

2- et nouvellement en l'immunostimulation et l'immunopotentialisation

II - تقسیم بندی نارسائی های ثانوی سیستم ایمنی

پژوهشها و بررسیهای متعدد، وجود دو گروه مختلف لنفوسیت را ثابت نموده است. این مطالعه بیشتر نزد پرندگان که دارای دو سیستم مرکزی لنفاوی میباشند انجام شده است، این دو سیستم عبارتند از:

۱ - تیفوس

۲ - بورس فابریسیوس (bourse de Fabri-

cius) ، که دو گروه لنفوسیت تحت تاثیر این دو

سیستم قرار دارند (۲ - ۱) . آزمونهای متعدد نشان

I - پیش گفتار

آشفنگی اولیه دستگاه ایمنی اغلب مادرزادی است ، در صورتیکه بیماریهای متعددی میتواند اختلالات ایمنی ثانوی را باعث شود . شدت دگرگونیهای دستگاه ایمنی متفاوت بوده از اختلال ناچیز تا فقدان کامل یکی از کارکردهای دفاعی بدن پیش میرود . این اختلالات میتواند در قسمتهای گوناگون دستگاه ایمنی بوجود آید که بررسی آن باتوجه به تقسیم بندی سیستم دفاعی بدن (فاگو سیتوز ، ایمنی سلولی و هومورال) انجام پذیر است .

۳- نقصان فونکسیون B لنفوسیت (ایمنی هومورال)

III- نقصان ایمنی ثانوی علت اختلال فاگوسیتوز

گرانولوسیت‌ها و ماکروفاژها که عمل بیگانه خواری را عهده داره‌یاشند به علل گوناگون دچار اختلال میشوند .

۱- بیماریهای میلوپرولیفراتیو

بدخیمی ماکروفاژها موجب اختلال واضح کارکرد فاگوسیتوز، میگردد (لوسمی میلوئید) . هرگاه بیمار مبتلا به لوسمی به عفونت چرکی دچار شود آگزودای التهابی وی حاوی مقدارناچیزی سلول خواهد بود . زیرا سلولهای جوانتر و نارس‌تر از متامیلوسیت قدرت مهاجرت بطرف محل التهاب را ندارند .

در التهابات فاقد گرانولوسیت از تعداد مونوسیت‌ها و سلولهای مونونوکلردیگرنیزکاسته شده است . زیرا جهت شیمیوتاکتیسیم سلولهای مونونوکلر ، به عوامل شیموتاکتیک احتیاج است . این عوامل از بافتهای گوناگون و بویژه از گرانولوسیت‌ها آزاد میگرددند (۵) .

بنابراین در اختلالات شدید کارکرد ماکروفاژها ، قدرت میگراسیون و بیگانه خواری کاهش می‌یابد و قدرت انهدام باکتریهای فاگوسیت شده نیز کم میشود . اختلالات فوق تنها در لوسمی میلوبلاستیک حاد بروز میکند ، درحالیکه در لوسمی میلوئید مزمن ، بیگانه خواری گرانولوسیت‌ها در حد طبیعی است ، در بیماریهای لنفوپرولیفراتیو نقصان اولیه ماکروفاژ وجود ندارد اما گاهی کاهش سلولهای مسئول فاگوسیتوز دیده میشود .

۲- اختلال فونکسیون فاگوسیت در بیماریهای خوش‌خیم

در آنمی داسی شکل و بیماریهای التهابی مزمن کبد (۶) اختلال مختصر عمل فاگوسیت گزارش شده است . بنظر میرسد که در آنمی داسی شکل علت نقصان anticorps opsonisants فعال شدن کمیلان مختل میشود که نتیجه آن کاهش قدرت فاگوسیتوز است . در سرورهای کبدی علل ریر میتواند موجب پیدایش

داده است که پس از برداشتن تیموس جوجه های نوزاد ، تولید آنتی کوردر حد طبیعی مانده و آستانه ایمنونوگلوبولین آن کاهش مختصری را نشان میدهد ، در صورتیکه واکنشهای دیررس ایمنی این جوجه ها (تست توپرکولین) منفی میشود و پیوند پوستی در آنها دفع نمیگردد ، یعنی آشفستگی لنفوسیت های وابسته به تیموس (T لنفوسیت) وجود دارد . در صورت برداشتن بورس فابریسیوس جوجه ها ، آنتی کورسازی مختل میشود ، در صورتیکه دفع پیوند طبیعی است (اختلال B لنفوسیت ، bourso - dependant) . بررسی نقصانهای ایمنی مادرزادی در انسان نشان داده است که انسان نیز دارای دو گروه متفاوت دستگاه ایمنی است :

- ۱- در آپلازی مادرزادی تیموس (سندرم Di-George) نقصان ایمنی سلولی مشاهده شده است .
- ۲- در آگامگلوبولینی مادرزادی (بیماری Bruton) نقصان ایمنی هومورال وجود دارد .

مطالعه در بیماریهای بدخیم سیستم لنفاوی نیز در تائید فرضیه فوق - یعنی وجود دو گروه مسئول ایمنی (ایمنی سلولی - ایمنی هومورال) - می‌باشد ، مثلاً "در بیماری هوجکین ، اختلال T لنفوسیت وجود دارد ، این لنفوسیت ها مسئول ایمنی سلولی یعنی ایجاد واکنش آلرژیک دیررس پوستی ، دفع پیوند ، مقابله با عفونتهای ویروسی و قارچی ، مبارزه با سلولهای سرطانی و - graft versus host reaction میباشد ، در بیماریهای لنفوپرولیفراتیو ، مانند لوسمی لنفوئید مزمن و لنفوسارکوما - گروه B لنفوسیت گرفتار می‌باشد ، علاوه بر دو سیستم ایمنی ذکر شده (ایمنی سلولی و هومورال) سیستم ماکروفاژ نیز در - عکس العمل های ایمنی محیطی نقش مهمی بعهده دارد . پرولیفراسیون بدخیم ماکروفاژها موجب پیدایش بیماریهای میلوپرولیفراتیو مانند لوسمی میلو - بلاستیک حاد و لوسمی میلوئید مزمن میشود (۴ - ۳ - ۲ - ۱) ، گرفتاری ثانوی دستگاه ایمنی میتواند در هر سه رده سلولی (T لنفوسیت ، B لنفوسیت و ماکروفاژ) بطور جداگانه و یا توأم تظاهر نماید ، پس میتوان نقصان ایمنی ثانوی را به شرح ریر تقسیم بندی کرد :

۱- نقصان کارکرد فاگوسیت ها (ماکروفاژ)

۲- نقصان کارکرد T لنفوسیت (ایمنی سلولی)

ایمونوگلوبولین‌ها، عوامل کوناگون کمپلمان و مونوسیت‌ها می‌باشد. در نتیجه اختلالات فوق فاگوسیتوز - چه از نظر کمیت و چه از لحاظ کیفیت - معیوب می‌شود.

۴ - مهار فونکسیون فاگوسیتوز بوسیله مواد شیمیائی

- علت مهار عمل فاگوسیتوز - پس از مصرف داروهای سینوسوکسیک، ایمونوسوپرسیو، کورتیکوئید و انسعه - کاهش شدید فاگوسیت‌ها می‌باشد. درمان طولانی با ایمونوسوپرسیورها هم موجب نقصان تعداد فاگوسیت‌ها می‌شود و هم ستر ایمنوگلوبولین‌ها را کاهش می‌دهد، که نتیجه آن اختلال کیفی بیگانه خواری بعلت کاهش آنتی‌کوره‌های اویسو نره کنده است.

- نقصان کارکرد فاگوسیتوز پس از مصرف داروهای بی‌هوشی، الکل، فوباربیتال، کلرامفیکل، سولفامیدوفنیل سوبارون نیز گزارش شده است (۶). مواد شیمیائی فوق از طریق مهار فونکسیون‌های اصلی - منابولیسیم انرژی در گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها - موجب نقصان بیگانه خواری می‌گردند.

همه‌گیری عفونت در نزد بیماران مبتلا به نقصان عمل فاگوسیتوز - بهر علتی که باشد - رابطه مستقیم با شدت اختلال فوق دارد (جدول شماره ۱). طبق گزارش میلر (۹) در ۱/۲ موارد لوسمی‌های حاد، عفونت‌های باکتریال مشاهده می‌گردد. عفونت در بیماری‌هایی که با کاهش فونکسیون فاگوسیت همراه می‌باشد، شیوع کمتری دارد.

اختلال در فاگوسیتوز گردد:

تقلیل شیمیوتاکتیسیم، نقصان کمپلمان (که اغلب در نزد بیماران سیروتیک مشاهده می‌گردد).

در بیماران فوق عوامل مهارکننده فاگوسیتوز (۷) و فونکسیون لنفوسیت نیز گزارش شده است (۸).

۳ - اختلال بیگانه خواری بعلت کاهش تعداد سلول‌ها

اختلال فاگوسیتوز، در کلیه بیماری‌هایی که منجر به کاهش شدید تعداد ماکروفاژها می‌گردد مشاهده می‌شود.

- در سندرم آپلاستیک که یکی از علل مهم پیدایش اختلال فوق است نقصان شدید گرانولوسیت، بعلت کاهش تولید (در مغز استخوان) وجود دارد، بعلاوه واکنش ایجاد لکوسیتوز - که در شخص طبیعی به هنگام بر خورد با عوامل عفونی بوجود می‌آید در این بیماران وجود ندارد.

- این اختلال در لوسمی لنفوئید مزمن و در فقر غذایی پیشرفته نیز با شدت کمتر مشاهده می‌گردد.

در سندرم‌های آپلاستیک که تولید گرانولوسیت مختل می‌باشد، هرگاه یک عارضه عفونی اضافه شود مصرف بیش از حد گرانولوسیت نیز مرید بر علت خواهد شد و این دو پدیده موجب وخامت بیماری و مرگ می‌شود. سندرم شدید مصرف گرانولوسیت‌ها پس از سوختگی‌های گسترده نیز مشاهده می‌شود که همراه با نقصان پروتئین، کاهش

جدول شماره (۱)

شیوع عفونت در نزد ۴۳۶ مورد بیماران مبتلا به لنفوم و لوسمی (۱۰)

سمازی هوچکین	لوسمی ملوئید مزمن	لوسمی حاد	سارکوم رتیکولر سلولر	لنفوسارکوم	لوسمی لنفوئید مزمن	
۱۴۴	۷	۹۱	۸۳	۸۷	۲۴	عدد بیماران
۱۸ (%۱۲/۵)	۰	۴۴ (%۴۸/۵)	۱۴ (%۱۶/۹)	۱۱ (%۴۲/۶)	۹ (%۳۷/۲)	عدد پیدایش عفونت باکتریال

IV- نقصان سیستم T لنفوسیت

— توکسوپلاسموز و پنومونی ، Pneumocystis

carinii هم در این بیماران و فور بیشتری دارد .

— سل یکی از شایعترین عفونت‌های بیماران مبتلا به هوجکین بوده که در اروپا و آمریکا از کثرت آن کاسته شده است (۱۵)

ولی در ایران هنوز با همان شدت مشاهده میگردد . مبارزه با کلیه عفونت‌های فوق معده سلولهای T لنفوسیت میباشد . در بیماری هوجکین شدت نقصان فونکسیون T لنفوسیت رابطه مستقیم با مرحله بیماری دارد ؛

— جواب پوستی بیماران مرحله (۱) به تست توبرکولین اغلب مثبت است .

— در مرحله (۲) در $\frac{2}{3}$ موارد و در مرحله سوم و چهارم تقریباً در کلیه موارد آزمون فوق منفی است (۱۵) .

در مراحل پیشرفته بیماری ، گذشته از نقصان ایمنی سلولی کاهش ایمنی هومورال نیز بصورت ثانوی مشاهده میگردد .

اختلال B لنفوسیت‌ها بعلت نقصان شدید T لنفوسیت می‌باشد زیرا اثر مثبت و کمکی سلولهای فوق (T لنفوسیت)

بر روی دستگاه پادتن‌سازی (B لنفوسیت) ثابت شده است ، که در صورت نقصان شدید نمیتوانند این اثر را اعمال

نمایند . با وجود اینکه در نقصان فونکسیون T لنفوسیت‌ها در نزد بیماران دچار هوجکین — شکی وجود ندارد ولی

مکانیسم این اختلال هنوز ناشناخته است و تنها کاهش تعداد لنفوسیت‌های در جریان (circulants)

نمیتوانند این نقصان را توجیه کند . تصور میشود که گذشته از عوامل مهارکننده هومورال ، پادتن‌های آنتی T لنفوسیت

مسئول پدیده فوق باشند (۱۸)

b- لوسمی لنفوئید مزمن

در بررسی کیفی و کمی کارکرد T لنفوسیت

in vitro, in vivo در بیماران فوق ،

کاهش جواب ایمنی سلولی مشاهده میگردد ، که در مقایسه با نقصان T لنفوسیت‌های بیماران هوجکینی اختلال کمتر

است (۱۹-۱۰) .

جدول شماره (۲) ؛ نتیجه بررسی تست های پوستی

(توبرکولین — کاندیدین) در نزد ۹ بیمار مبتلا به لوسمی

لنفوئید و هوجکین " نقل از میلر " (۱۰)

۱- لنفوم بدخیمa- بیماری هوجکین :

بارزترین مورد پیدایش ثانوی نقصان T لنفوسیت ، بیماری هوجکین است که در آن اختلال تولید پادتن مشاهده نمیکردد و یا اینکه بسیار ناچیز است . در بیماران فوق کلیه واکنش‌های مربوط به فونکسیون T لنفوسیت کاهش یافته است .

اولین بار پارکر بسال ۱۹۳۲ (۱۱) و سپس اشتاینر (۱۲) مشاهدات خود را مبنی بر منفی بودن آزمون توبر — کولین در گرفتاران هوجکین (با وجود سل مسلم) گزارش کردند ، ولی بررسیهای Schier و همکاران در سال ۱۹۵۶ نشان داد که اختلال کلیه واکنش‌های پوستی مربوط به ایمنی سلولی trichophytine-candidine آنتی‌ژن استریپتوکوکوی و سرخک (در نزد بیماران مبتلا به هوجکین وجود دارد (۱۳) . کاهش این واکنشها — هم در مورد پادگن‌هایی که برای چندمین بار با بدن تماس میگیرند (حافظه سلولی) و هم برای پادگنی که اولین بار با بدن تماس حاصل مینماید — مانند دی نیتروکلروبنزن (DNCH) مشاهده میگردد (۱۴) .

با بررسی پیوندهای پوستی allogénique در بیماران فوق — که در ۵۹% موارد دفع با تاخیر بسیار انجام شده — مشاهدات فوق تأیید میگردد (۱۵) . با مطالعه نتایج واکنش‌های پوستی و نحوه دفع پیوندهای پوستی ، ثابت شده است که بیماران مبتلا به هوجکین دچار نقصان شدید ایمنی سلولی (T لنفوسیت) میباشد . بررسیهای in vitro نیز بر له اختلال فونکسیون T لنفوسیت است گروه‌های مختلف بیماران دچار هوجکین تحت بررسی قرار گرفته اند که نتیجه تحقیقات متعدد وجود نقصان T لنفوسیت را در دوسوم بیماران فوق تأیید کرده است (۱۶-۱۳) .

تظاهر بالینی این نقص ایمنی شیوع عفونت قارچی از قبیل

aspergillose, candidase,

actinomycose histoplasmose

میباشد . عفونت‌های ویروسی بویژه گروه Herpes —

(زونا و ویروس سیتومگال) نیز شایع می‌باشد .

بیماری هوجکین	لوسمی لنفوئید مزمن	
۴۱	۳۸	تعداد بیماران آزمایش شده
۱۲	۳۰	تعداد آزمونهای مثبت
%۲۹/۲	%۷۸/۹	درصد تست های مثبت

(۲۰) study of lung cancer نشان داده است که بین سیر کارسینوم برونش و منفی شدن آزمون پوستی candidine بستگی وجود دارد. با وجود اینکه تعداد بررسیهای انجام شده محدود است، اما در رابطه بین پیش آگهی و immunocompetence بیماران مبتلا به کارسینوم، لنفوم و لوسمی حاد شکی باقی نمانده است. ولی از عواملی که اثر منفی بر روی دستگاه ایمنی دارند هنوز آگاهی زیادی در دست نیست.

۳ - التهابات گرانولوماتوز

a - آزمون توبرکولین منفی در نزد بیماران مبتلا به سارکوئیدوز، برای اولین بار در اواخر قرن ۱۹ مشاهده و گزارش گردید (۲۳) اما کشف علت آن سالها طول کشید. b - بیماری حذام (۲۴) و سیروز اولیه صفراوی (۲۵) نیز با نقصان T لنفوسیت همراه است. بعقیده Turk و همکاران (۲۴) سارکوئیدوز در نتیجه نقصان ایمنی نمیشد بلکه بوجود آورنده آنست، برله این فرضیه منفی شدن تست توبرکولین مثبت با شروع تظاهرات بیماری می باشد (۲۶). واکنش التهابی سارکوئیدوز موجب رانده شدن T لنفوسیت ها از ناحیه پاراکورتیکال عقده لنفاوی و منطقه پریوواسکولر طحال میشود. در صورتیکه B لنفوسیت های پلاک Peyer فونکسیون عادی خود را حفظ می کند. در اکثر بیماران مبتلا به سارکوئیدوز آزمون توبرکولین پس از بهبودی مثبت میشود (۲۷).

علت نقصان ایمنی سلولی در لوسمی لنفوئید مزمن - برعکس هوجکین - اختلال کارکرد T لنفوسیت نیست، بلکه کاهش چشمگیر تعداد این سلولهاست، زیرا تقریباً " کلیه لنفوسیت های این بیماران را B لنفوسیت ها تشکیل میدهند و T لنفوسیت ها با وجود کاهش تعداد دارای فونکسیون طبیعی هستند.

۲ - کارسینوم

بررسی های متعدد سالهای اخیر وجود رابطه بین کارسینوم و دستگاه را ثابت کرده است. در مطالعات فوق - بویژه بر روی رابطه بین سیر بیماری و اختلال Immunocompetence تکیه شده است. در این بررسیها آزمونهای پوستی و تست های in vitro - مانند آزمون تحریک لنفوسیت بعنوان نمایانگر فعالیت ایمنی استفاده شده است. اکثر محققین (۲۲ - ۲۱ - ۲۰) مهار آشکار ایمنی را نزد بیماران مبتلا به کارسینوم کولون و ملانوم گزارش کرده اند. (پاسخ های ایمنی تنها در ۸% این گروه بیماران طبیعی بوده است) با وجود این در تمام موارد رابطه مستقیمی بین شدت آزدگی ایمنی و پیشرفت بیماری مشاهده نمیگردد (۲۲ - ۲۱).

بطور کلی میتوان گفت که در کلیه بیماران مبتلا به تومور بدخیم، دستگاه ایمنی دارای کارکردی پائین تراز حد طبیعی است، اما در مراحل پیشرفته سرطان، اختلال ایمنی سلولی و هومورال واضح مشاهده میگردد. بررسیهای اخیر توسط Working party for the (۱۰)

۴ - عفونت های ویروسی :

tion مزمن پس از پیوند مغز استخوان است ، در اینجا نیز تولید بیش از حد و غیر قابل کنترل پادتن و آشفستگی عمل T لنفوسیت پاتوژن بیماری را توجیه میکند .

۶ - سایر عللی که موجب اختلال ایمنی سلولی میشوند

a- نارسائی مزمن کلیه که یکی از مهمترین بیماریهای این گروه است ، بیمارانی که بحورت مستمر همودیالیز میشوند بیش از سایرین ناقل ویروس هیپاتیت می باشند ، این ویروسها بعلت آنکه تحت مکانیسم های ایمنی سلولی سالم بی اثر نشده اند برای کارمندان بخش دیالیز خطر جدی ایجاد می کنند (۳۲) .

در بیماران مبتلا به نارسائی مزمن کلیه سایر عفونتهای ویرال ، بویژه با ویروس سیتومگال نسبتا شایع است (۳۳) که علت آن نقصان ایمنی سلولی است (۳۴) . در بررسی لنفوسیت بیماران فوق اختلالات پاتولوژیک گزارش شده است ، ولی پس از پرورش آنها در محلول اوره با غلظت مشابه پلاسمای بیماران اورمیک کاهش متابولیسم لنفوسیتها و در نتیجه مهار transformation T لنفوسیتها مشاهده میگردد (۳۵) . در بیماران اورمیک نه تنها اوره ، بلکه سایر متابولیت هائی که باید از بدن دفع شود نیز روی کارکرد لنفوسیتها اثر مهار کنندگی دارند .

b- کمبودهای مزمن و شدید غذایی

انسداد عروق لنفاوی در لنفانژکتازی روده ای و عمل های جراحی گسترده نیز موجب نقصان ایمنی سلولی میشوند .

c- نقصان ایمنی پس از درمان ایمنوسوپرسیو نیز مشاهده میشود که شدت نقص عمل T و B لنفوسیت و فاگوسیتوز با طول معالجه و مقدار دارو بستگی دارد . پس از درمان با سرم آنتی لنفوسیتراکاهش فونکسیون T لنفوسیت مشاهده میگردد . تظاهر بالینی T لنفوسیت ، کاهش مقاومت در مقابل عفونتهای ویروسی و فارژی و پدیده های نئوپلازیک میباشد . طبق گزارش های سالهای اخیر شیوع تومورهای رتیکولو اندوتلیال در کسانی که بیوند کلیه دریافت کرده اند (۳۶) ۵/۶ % گروه شاهد بشر بوده است .

جواب مثبت به تست توپرکولین نمایانگر سیستم ایمنی سلولی سالم است . این آزمون در کودکانی که مبتلا به سرخک میشوند منفی است (۲۸) و این آلرژی تقریبا "چند هفته ادامه دارد . T لنفوسیت این اطفال *in vitro* نیز به تحریک با توپرکولین جواب نمیدهد ، در صورتیکه واکنش آنها در مقابل تحریکات دیگر طبیعی است . کیفیت مشابه دیگر در اطفال مبتلا به سرخچه مادر زادی است که لنفوسیت این بیماران در مقابل تحریکات فیتوهمگلوتینین عکس العملی نشان نمیدهد (۲۹) . علت آلرژی به آزمون توپرکولین مبتلایان به سرخک و عدم واکنش T لنفوسیتها به تحریکات فیتوهمگلوتینین و مشابهین آن بصورت *in vitro* - در نزد نوزاد گرفتار سرخچه مادرزادی - نامعلوم است ، ولی در رابطه پدیده های فوق با عفونت ویروسی شکی وجود ندارد .

۵ - بیماریهای اتوایمون

علت بیماریهای اتوایمون تولید پادتن بر ضد بافت خودی میباشد ، تولید مستمر پادتنها - در صورتیکه بیماری درمان نشود - ادامه مییابد و علت این دوام مانند سایر واکنشهای ایمنی به علل زیر می باشد :

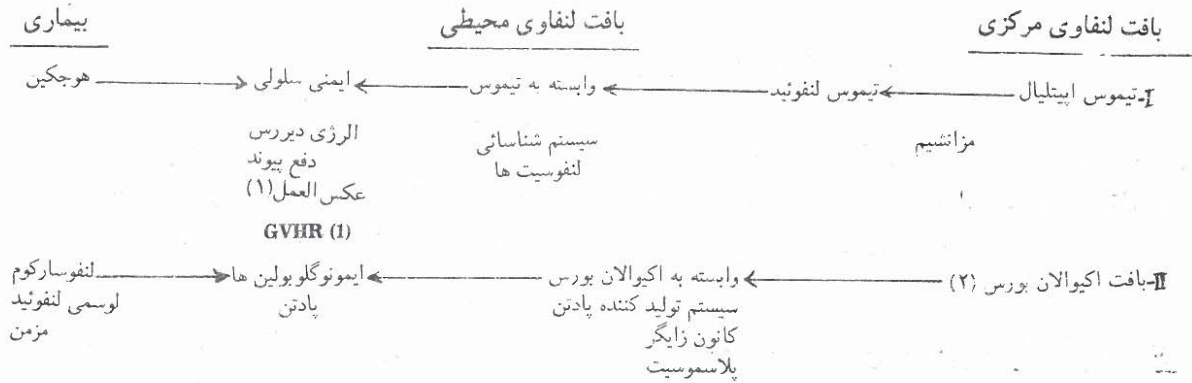
- ثبات آنتی ژن القاء شده است ،

- و یا بعلت زوال autotolerance همراه با اختلال T لنفوسیت های suppressor (که جواب ایمنی را کنترل مینمایند) میباشد ،

بنابراین در اینجا یک اختلال مکانیسم تنظیم وجود دارد . بررسیهای متعدد ایمنی سلولی در بیماریهای اتوایمون - بویژه لوپوس اریتماتوی منتشر ، تیروئیدیت اتوایمون ، هیپاتیت مزمن فعال - فرصه فوق را تأیید کرده است ، یعنی اینکه در مقابل فونکسیون عادی B لنفوسیت کاهش فونکسیون T لنفوسیت وجود دارد (۳۰-۲۶) .

اختلال سلولهای T لنفوسیت suppressor احتمالا "نقش بزرگی را در بیماریهای اتوایمون برعهده دارد و حتی برخی از پژوهشگران معتقدند که نقش اساسی بیماریزائی با این سلولها است . پدیده مشابه کیفیت فوق بیماری graft versus host reac-

d - شیوع سرطان و عفونت در سنین بالا باعث کاهش کارکرد فیزیولوژیک T لنفوسیت می‌باشد.



جدول شماره (۳) رابطه فونکسیونهای اصلی دستگاه ایمنی (سلولی - هومورال) را با بیماریهای بدخیم نشان میدهد «نقل از پترسون» (۳)

graft versus host reaction = GVHR (1)

(۲) در انسان تشکیلات بافتی بورس فایبروس نامشخص بوده و محل آن مورد بحث می‌باشد. بهمن جهت این سیستم را که از نظر عمل مشابه بورس فایبروس پرندگان است مشابه بورس اکیولان مینامند.

۷- اختلال فونکسیون B لنفوسیت

۱- کاهش سنتز ایمونوگلوبولین‌ها

درتر بوده است (۴۰)

کاهش سنتز ایمونوگلوبولینها در نزد بیماران فوق به علت دگرگونیهای پاتولوژیک B لنفوسیت میباشد. تعداد B لنفوسیت های سالم - که قادر به یک جواب ایمنی طبیعی هستند - در نزد این بیماران کاهش یافته، در ضمن کاهش واضح T لنفوسیت‌ها (بدون اختلال فونکسیون) نیز وجود دارد، که نتیجه آن پیدایش نقصان ایمنی هومورال و سلولی است. باید دانست که اختلال تولید پادتن در لوسمی های حاد وجود ندارد. در برخی از بیماریهای بدخیم اولیه سیستم رتیکولوآندوتلیال - مانند لوسمی لنفوئید مزمن - تولید ایمونوگلوبولین های مونوکلونال (monoclonal) مشابه میلوم مولتبل و بیماری Waldenstrom دیده میشود. این گلوبولین ها نتیجه سنتز ناهنجار و مهارگسسته سلولهای لوسمیک (B لنفوسیت) است و بهمن علت گاهی تشخیص افتراقی بیماریهای فوق بدون اشکال نسبت. اختلال تولید ایمونوگلوبولین در لوسمی حاد و کارسینوما مشاهده نشده است. اخیراً توجه به تعداد B لنفوسیت‌ها در خون محیطی بیماران مبتلا به کارسینوم - همراه با ماناستاز یا بدون آن - و همچنین لوسمی میلو بلاستیک حاد نشان داده است که بین تعداد B لنفوسیت و پیش آگهی بیماری رابطه وجود

ایمونوپاتیهای ثانوی ناشی از کاهش تولید پادتن در بیماریهای رتیکولوآندوتلیال مانند: لوسمی، لنفوئید مزمن، لنفوسارکوم، رتیکولوسارکوم، بیماری Waldenstrom میلوم مولتبل (کاهش I_{gM} طبیعی و سپس I_{gA}) میکروفونوگنید تیموم، بیماری هوجکین بروز میکند. در بیماران فوق کاهش یک یا چند نوع ایمونوگلوبولین و کاهش سنتز پادتن‌های اختصاصی پس از مصون سازی دیده میشود. کاهش سنتز آنتی کورهای اختصاصی بر علیه آنتی ژنهای متعدد (آنتی ژن تیغوتید، آنتی ژن پیوموکوک، و بورس سرخک) گزارش شده است (۳۹ - ۳۸ - ۳۷). در یک گروه افراد سالم که بعنوان شاهد انتخاب شده اند، تولید پادتن اختصاصی رایساز مصون سازی در ۹۴٪ افراد نشان داده شده است، در حالیکه این پدیده در مبتلایان به لوسمی لنفوئید مزمن فقط در ۸٪ و در لنفوسارکوم ۲۳٪ دیده شده است. جواب ایمنی هومورال به یادگهای باکتریال و ویرال، در لوسمی مزمن و لنفوسارکوم در مقایسه با هوجکین بر مراتب

در مغز استخوان آلوده مینمایند و در نتیجه رشد سلولی B لنفوسیت متوقف میشود. این پدیده در انسان نیز حدس زده میشود.

۴ - بیماریهای مغز استخوان

کاهش سنتز ایمونوگلوبولین در هیپوپلازی مغز استخوان، متاستازهای استخوانی منتشر، میلوکلروزو هموگلوبینیوری حمله شبانه مشاهده میشود (۴۳).

۵ - سایر علل نقصان ایمنی هومورال همراه با کاهش سنتز پادتن

a - در کمبودهای شدید و طولانی غذایی، عفونتها شیوع بیشتری دارند، بهبود زخم و دوره نقاهت طولانی تر است. در نوزاد اطفال خطر عفونت با باکتریهای چرکزا زیاد میباشد. در بررسی ایمونوگلوبولین ها کاهش IgG, IgA, IgM مشاهده میشود. جبران این نقص پس از شروع تغذیه کافی و صحیح یک تا دو سال وقت لازم دارد (۶).

b - عوامل توکسیک

مصرف داروهای ایمونوسوپرسور و کورتیکوتراپی با دوز قوی (روزانه ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم پردنیزون) و زمان طولانی، نیز موجب کاهش سنتز پادتن میشود که علت آن مهار تولید B لنفوسیت است. این اثر نسبت مستقیم با مقدار دارو و مدت تجویز آن دارد و تظاهر بالینی آن بصورت شیوع عفونت است که بیش از همه در پیوند کلیه مشاهده میشود (زمان طولانی). با مصرف داروهای فوق اختلال بیشتر در سنتز IgA مشاهده میشود. از آنجائیکه اثر داروهای فوق نسبت مستقیم با مقدار مصرف آن دارد میتوان با کاهش دوز از پیدایش سندرم نقصان پادتن جلوگیری نمود. البته این اقدام در مواردی که بعلت بیماری اصلی مجبور به تجویز دوز قوی دارو باشیم امکان ندارد. پس از درمان با Diazoxide (۴۳) نیز هیپوگاماگلوبولینمی مشاهده میشود. تیروتوکسیکوز - دیابت شیرین بدون پروتئین اوری

دارد (۲۰). بیماران مبتلا به کارسینوم که دارای تعداد کمی B لنفوسیت می باشند نسبت به بیماریانی که تعداد B لنفوسیت آنها بیشتر است پیش آگهی وخیم تری دارند (۹) این مشاهدات در مورد لوسمی میلو بلاستیک حاد در حال بهبود نیز صدق میکند.

۲ - کاهش سنتز ایمونوگلوبولین و پادتن همراه با افزایش سنتز ایمونوگلوبولین های پاتولوژیک:

عفونتهای باکتریال بخصوص با پنوموکوک در بیماران مبتلا به gammopathie monoclonale - بیماری Waldenstrom (IgM) - میلوم مولتیپل (IgG, IgA, IgD) - میلوم Bence-Jones (بیماری زنجیره سبک K و λ)

- بیماری زنجیره سنگین ($\alpha - \mu - \gamma - \delta$) شیوع بیشتری دارد.

در بیماران مبتلا به میلوم مولتیپل عفونت های ویروسی، مانند زونا و آبله مرغان نیز اغلب مشاهده میشود، که علت آن کاهش سنتز پادتن میباشد. (۴۱). در مراحل پیشرفته بیماری که همراه با انفیلتراسیون شدید مغز استخوان بوسیله B لنفوسیت یا پلاسما سیت پاتولوژیک میباشد، افزایش ایمونوگلوبولین های مونوکلونال و کاهش قابل توجه سنتز ایمونوگلوبولین های طبیعی همراه با پیدایش سندرم نقصان پادتن مشاهده میشود. این سندرم بویژه در میلوم IgG بیشتر بچشم میخورد، کاهش T لنفوسیت ها قبل از شروع درمان نادر است، در صورتیکه اغلب پس از درمان با داروهای سیتوتوکسیک این اختلال مشاهده میشود که تظاهر بالینی آن بصورت همه گیری بیماریهای ویروسی است.

۳ - نقص جواب ایمنی هومورال پس از عفونتهای ویروسی

بررسیهای متعدد با ویروسهای مختلف - بویژه با ویروسهای که لوسمی و تومور را نزد موش موجب میشود (۴۲) - نشان داده است که عفونت های ویرال - چه با ویروسهای تولید کننده لوسمی نوع - Friend-Gross, Moloney - Rauscher و چه سایر ویروسهایی که سرطانزا نیستند - موجب کاهش جواب ایمنی هومورال میشوند. احتمالاً "ویروسهای فوق، سلول ما در B لنفوسیت ها را

درد ستروپی میوتونیک، افزایش کاتابولیسیم وجود دارد در صورتیکه در سندرم نفروتیک - آنتروپاتی‌های دافع پروتئین، درمانیت exfoliative، فیستول کانال توراسیک و سوختگی‌های شدید دفع بیش از حد ایمنوگلوبولینها - علت نقص پادتن می‌باشد.

فونکسیون B لنفوسیت و پلاسماوسیت در موارد فوق کاملاً طبیعی است و حتی تولید آنتی‌کرنیز افزایش یافته ولی این افزایش سنتز نمیتواند کاتابولیسیم و یا دفع شدید ایمنوگلوبولین را جبران نماید.

در بیمارهای فوق، نقص ایمنوگلوبولین گروه $I_{G}A$ و $I_{G}G$ (وزن مولکولی کمتر) مشاهده میشود، در صورتیکه $I_{G}M$ خیلی کم تغییر کرده و یا اینکه کاملاً طبیعی است. چگونه مطالب فوق در جدول شماره (۴) آمده است.

- بیماری قلبی مادرزادی (سرخچه چین)
- آنتروپاتی حساسیت به گلون (کاهش $I_{G}M$)

C- اسپلکتومی

هیپوگاماگلوبولینمی پس از اسپلکتومی نیز گزارش شده است (۴۴).

۶- افزایش کاتابولیسیم و از دست دادن ایمنوگلوبولینها

نقص ایمنی هومورال که سبب کاهش پادتن میشود میتواند باعث افزایش کاتابولیسیم و یا دفع شدید و مزمن ایمنو- گلوبولینها باشد.

بیماری	ایمنی هومورال	ایمنی سلولی	فاگوسیتوز	سیستم کمیلان
بیماری هوحکین	(+)	+	-	-
<u>لوسمی‌ها</u>				
لوسمی حاد لئوپلاستیک	-	-	+	-
لوسمی حاد میلوپلاستیک	-	-	+	-
لوسمی میلوئید مزمن	-	-	+	-
لوسمی لنفوئید مزمن	+	+	-	-
میلوم مولیپل	+	-	-	-
آنتروپاتسهای اگزودانتو	+	نادر (+)	-	-
سندرم نفروتیک	+	-	-	-
سوحگی	+	+	+	-
کواسورکور	-	+	-	-
سارکوئیدوز	-	+	-	-
اسپلکتومی	+	-	-	-

VI- خلاصه و نتیجه

- درمان نقایص ایمنی ثانوی مشتمل برکات زیر است:

۱- مهار عفونت (باکتریال - ویروسی - قارچی) با داروهای ضد میکربی .

۲- درمان جایگزین (لنفوسیت - گرانولوسیت - ایمونوگلوبولین) .

۳- تحریک سیستم ایمنی بوسیله:

immunostimulation و immunopotentialisation

- نقص ایمنی ثانوی شامل اختلال عمل بیگانه‌خواری و جواب ایمنی سلولی و هومورال می‌باشد .

- این اختلالات ممکن است در یکی یا چند سیستم فوق مشاهده شود .

- علامت بالینی این نقص اغلب بصورت عفونت‌های شدید باکتریال ، ویرال و قارچی است .

REFERENCES

1. Good, R.A., Dalmasso, A.P.: The role of the thymus in development of immunologic capacity in rabbits and mice. *J. exp. Med.* 116, 773 (1962)
2. Miller, J.F.A.P.: Immunity and the thymus. *lancet* 1963, 1, 43
3. Peterson, R.D.A., Gooper, M.D., Good, R.A.: The pathogenesis of immunologic deficiency diseases. *Amer. J. Med.* 38, 579 (1956).
4. Ruth, R.F. Allen, C.P., Wolfe, H.R.: The effect of thymus on lymphoid tissue. In: R.A. Good, A.E. Gabrielsen (Eds.): *The thymus in Immunobiology.* New York: Hoeber Med. Div., Harper and Row 1964.
5. Page, A. R., Good, R.A.: Phythohaemagglutinin unresponsiveness of lymphocytes from babies With congenital rubella. *Nature* 214, 695 (1967).
6. Park, B.H., Good, R.A.: Principles of modern immunobiology, pp. 189 and 192. Philadelphia: Lea and Febiger 1974.
7. De Meo, A.N., Andersn, B.R.: Defective Chemotaxis associated with a serum inhibitor in cirrhotic patients. *New Engl. J. Med.* 286, (735 1972)
8. Schumacher, K., Maerker - Alzer, G. A lymphocyte inhibiting factor isolated from normal human liver. *Nature* 251, 655 (1974)
9. Miller, D.G.: Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias. *Ann, intern. Med.* 57, 7.3 (1962)
10. Miller, D.G.: Immunological disturbances in lymphoma and leukemia. In: M. Samter (Edt.): *Immunological Diseases.* 2 nd Ed. Boston: Little, Brown and Comp. 1971
11. Parker, F. Jackson, J.: Studies of diseases of lymphoid and myeloid tissues. IV. Skin reactions to human and avian - Tuberculin. *J. Immunol.* 22, 277 (1932).
12. Steiner, P.E.: Etiology of Hodgkin's disease. II. Skin reaction to avian and human tuberculin proteins in Hodgkin's disease. *Arch. intern. Med.* 54, 11 (1934)
13. Schier, E.W., Roth, A., Ostroff, G.: Hodgkin's disease and immunity. *Amer J. Med.* 20, 94 (1956)
14. Aisenberg, A.C.: Studies on lymphocyte transfer reactions in Hodgkin's disease. *J. clin. Invest.* 44, 555 (1965)
15. Aisenberg, A. C.: Hodgkin's disease. In: M. Samter (Edt.) *Immunological Diseases.* 2 nd Ed., Boston: Little, Brown and Comp. 1971.
16. Aisenberg, A. C.: Studies on lymphocyte transfer reactions in Hodgkin's disease. *J. Clin. Invest.* 44, 555 (1965)
17. Hersh, E.M., Oppenheim, J.J.: Impaired in vitro lymphocyte transformation in Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.* 273, 1006 (1965)
18. Fuks, Z., Strober, S., Kaplan, H.S.: Interaction between serum factors and T- lymphocytes in Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.* 295, 1273 (1976).
19. Green, I., Corso, P.E.: a study of skin homografting in patients atients with lymphomas. *Blood* 14, 235 (1959).
20. Hersh, E. M., Gutterman, J.U.: Immunocompetence, immunodeficiency and prognosis in cancer In: H. Friedman, C. Southam (Edts.) *International conference on Immunobiology of cancer.*

Ann.NY. Acad. Sci., 276, 386 (1976).

21. Nind, P.P., Nairn, R.C.: Lymphocyte anergy in patients with carcinoma. *Brit. J. Cancer* 28, 108 (1973).

22. Ting, A., Teraski, P.I.: Depressed lymphocyte-mediated killing of sensitized targets in cancer patients. *Cancer Res.* 34, 2694 (1974)

23. Judassohn, J.: Die Tuberkulide. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* 119, 10 (1914)

24. Turk, J. I., Waters, M.F.R.: Cellmediated immunity in patients with leprosy. *Lancet* 1969 II, 243

25. Fox, R.A. James, D.G. Scheuer, P.J.: Impaired delayed hypersensitivity in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1969I, 959

26. Allison, A.C., Denman, I.M.: Cooperating and controlling functions of thymus - derived lymphocytes in relation to autoimmunity *Lancet* 1971 II, 135.

27. James, D.G., Siltzbach, L.E.: A tale of two cities-a comparison of sarcoidosis in London and New York. *Arch. intern. Med.* 123, 187 (1969)

28. Starr, S., Berkovich, S.: Effect of measles, gamma globulin modified measles and vaccine measles on the tuberculin tests. *New Engl. J. Med.* 270,386 (1964)

29. Olson, G.B., South, M.A.: Phytohemagglutinin unresponsiveness of lymphocytes from babies with congenital rubella. *Nature* 214, 695 (1967)

30. Abdou, bdou, N.I., Sagawa, A.: Suppressor T- cell abnormality in idiopathic systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 6, 192 (1976).

31. Vorlaender, K., O.: Immunabwehr und ihre Störungen. *Die gelben Heft* 156.Heft 4/1976

32. Sanwald, R., Ritz, E.: Shantigen bei Dauerdialyse -Patienten. *Dtsch. med. Wschr.* 95; 253 (1970)

33. Ritz, E., Schmitz, H.: Zytomegalie - Virus - Infektion bei hamodialysierten patienten. *Dtsch. Med. Wschr.* 96, 323 (1971)

34. Wilson, W.E.C., Kirkpatrick, C.H., Talmage, D.W.: Suppression of immunologic responsiveness in uremia *Ann. intern. Med.* 62, 1 (1965)

35. Schumacher, K., Schneider, W., Alzer, G.: The influence of urea on protein synthesis of stimulated lymphocytes. *Klin. Wschr.* 50, 929 (1972)

36. Penn, I., Starzl, Th. E.: Immunosuppression and neoplasia. In: F.R. Seiler, H.G. Schwick (Edts): *ALG Therapy and Standardization Workshop Behring Inst. Mitteil.* 51, 204 (1972).

37. Bren, T. H., Morton, M.E.: Defective serum gamma globulin formation. *Ann. intern. Med.* 43, 465 (1975)

38. Miller, D.G., Karnofsky, D.A.: Immunologic factors and resistance to infection in chronic lymphocytic leukemia. *Amer. J. Med.* 31, 748 (1961)

39. Shaw, R.K., Szweid, C., Baggs, D.R.: Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Arch. intern. Med.* 106, 467 (1960)

40. Millian., S. J. Miller, D. G. Schaefer, N.: Viral complementfixing antibody in patients with Hodgkin's disease, lymphosarcoma, reticulum cell sarcoma and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer (Philad.)* 18, 674 (1965)

41. Larson, D.L. Tomlinson, L.J.: Quantitative antibody studies in man. II. relation of serum proteins to antibody production. *J. Lab. clin. Med.* 39,129 (1952)

42. Ceglowsky, W.S.: Effects of leukemia virus infections on antibody formation and cellular immunity. In: H. Friedman, C.southam (edts.) *International Conference on Immunobiology of Cancer. Ann. N.Y. Acad. Sci.* 276,44 (1976)

43. Tu 'L.: Déficiences acquises. *Immunolog dicale.* 82 (1975)