مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی و دو، شماره یک، فروردین ۱۴۰۳
تاریخ دریافت:۱۴۰۲/۰۷/۰۳
تاریخ پذیرش:۱۴۰۲/۱۰/۲۴

خطاهای ارثی ایمنی همراه با تظاهرات آلرژیک و شبه آلرژیک

عباس خلیلی*[۱]

مقاله مروری

مقدمه: خطاهای ارثی ایمنی (inborn error of immunity)(IEI) شامل انواعی از اختلالات ژنتیکی می‌شود که به نحوی سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. تعداد نقایص ایمنی اولیه به مدد روش‌های آزمایشگاهی پیشرفته رو به افزایش است. افراد مبتلا مستعد بیماری‌های عفونی و غیرعفونی متعددی شامل بیماری‌های خود ایمنی، آلرژی و بدخیمی‌ها می‌باشند. مقالات متعددی نشان داده‌اند که شیوع اختلالات غیرعفونی در بیماران مبتلا به IEI روبه افزایش است. از بین تظاهرات غیرعفونی بیماری‌های آلرژیک علائم بسیار مهمی به حساب می‌آیند که می‌توانند در تشخیص و درمان این بیماران نقش موثر و تعیین‌کننده‌ای داشته باشند. جستجوی مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی Google scholar، PubMed، web of science، Scopus صورت گرفت. در این بررسی سعی شده است از جدیدترین و معتبرترین مقالات مرتبط با موضوع که به زبان فارسی و انگلیسی به چاپ رسیده است استفاده شود.

نتیجه‌گیری: بیماری‌های آلرژیک جزء شایعی از بعضی بیماری‌های نقص ایمنی اولیه می‌توانند باشند. حتی در برخی از انواع نقایص ایمنی اولیه علامت اصلی و شاخص مهم بیماری به‌حساب می‌آیند که برای تشخیص نقص ایمنی بسیار فاکتور تعیین‌کننده می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: نقص ایمنی اولیه، آلرژی، اگزما، درماتیت، ائوزینوفیلی، خطاهای ارثی ایمنی

ارجاع: خلیلی عباس. **خطاهای ارثی ایمنی همراه با تظاهرات آلرژیک و شبه آلرژیک**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۱): ۱۵-۷۴۰۵.

۱- بخش کودکان، بیمارستان شهید صدوقی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.
۱- مرکز تحقیقات اختلالات رشد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۲۴۷۲۹۵۱۸، پست الکترونیکی: abbas_khalili_30@yahoo.com، صندوق پستی: ۸۹۱۶۱۷۷۴۳۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15226]

مقدمه

خطاهای ارثی ایمنی (inborn error of immunity)(IEI) شامل انواعی از اختلالات ژنتیکی می‌شود که به نحوی سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحت‌تاثیر قرار می‌دهند. تعداد نقایص ایمنی اولیه به مدد روش‌های آزمایشگاهی پیشرفته رو به افزایش است. افراد مبتلا مستعد بیماری‌های عفونی و غیر عفونی متعددی شامل بیماری‌های خود ایمنی، آلرژی و بدخیمی‌ها می‌باشند (۱). بر اساس سیستم‌های رجیستری، شیوع نقایص ایمنی اولیه در کشورهای مختلف متفاوت می‌باشد. از شیوع ۴/۴ در ۱۰۰۰۰۰نفر در فرانسه گرفته تا ۱ در ۱۲۰۰نفر در ایالت متحده. نقایص مولکولی تک ژنی در سراسر دنیا که به عنوان عامل IEI شناخته شده در ۱۳/۲٪ بیماران ثبت شده است (۲). مقالات متعددی نشان داده‌اند که شیوع اختلالات غیرعفونی در بیماران مبتلا به IEI روبه افزایش است. برای مثال مطالعه‌ای که در اسلونی انجام شده بود تظاهرات غیرعفونی و غیربدخیمی را در ۲۹٪ بیماران نشان داد. در این مطالعه ۲۲٪ افراد خودایمنی، ۱۲٪ اختلالات لنفوپرولیفراتیو، ۵٪ Auto inflammation و ۴٪ آلرژی داشتند (۳). اطلاعات پزشکان در مورد بیماری‌های نقص ایمنی محدود است. تشخیص زودهنگام این بیماری‌ها از بروز عوارض شدید و غیر قابل جبران جلوگیری می‌کند. تظاهرات آلرژیک در این افراد بیشتربه صورت اختلالات آتوپیک است که می‌تواند سرنخی برای تشخیص زودهنگام نقایص ایمنی اولیه باشد. لذا شناخت این بیماری‌ها در این گروه می‌تواند در تشخیص زودرس، بهبود کیفیت زندگی و احیاناً کاهش هزینه‌های درمان کمک‌کننده باشد (۴،۵). در این مقاله مروری سعی شده که مروری گذرا بر بیماری‌های نقص ایمنی اولیه که با علائم آلرژیک و شبه آلرژیک تظاهر می‌کنند صورت گیرد.

روش‌بررسی

جستجوی مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی Google scholar،PubMed، web of science، Scopus صورت گرفت. در این بررسی سعی شده است از جدیدترین و معتبرترین مقالات مرتبط با موضوع که به زبان فارسی و انگلیسی به چاپ رسیده است استفاده شود.

severe combined immunodeficiency)(SCID):

بیماری SCID حاصل موتاسیون در ژن‌های مختلفی است که در تکامل، تعداد و عملکرد لنفوسیت‌های خون محیطی دخالت دارند. این بیماری بدون درمان در اکثریت قریب به اتفاق افراد کشنده است (۶،۷). ژن‌های مختلفی در تکامل لنفوسیت‌های T – B و NK cellها دخالت دارند. موتاسیون در این ژن‌ها باعث کاهش تعداد و عملکرد این سلول‌ها شده و فرد را مستعد عفونت‌های تهدید کننده حیات می‌کند. برنامه‌های غربالگری بیماری در دوره نوزادی نشان داده که میزان شیوع SCID بیش از مقادیر گزارش شده قبلی است (۸،۹). این بیماران در معرض خطر عفونت‌های باکتریال، ویرال، قارچی در سال اول زندگی هستند. بیش از ۲۰ نوع نقص مولکولی مختلف شناسایی شده است که باعث سندرم‌های متفاوت SCID می‌شود. اکثریت بیماران مبتلا به SCID فاقد T cellهای خون محیطی هستند یا تعداد آن‌ها به شدت کاهش یافته است. اما بیمارانی هم وجود دارند که تعداد T cellهای نرمال یا افزایش یافته دارند (۱۰). فرم نادری از بیماری SCID، سندرم اومن نامیده می‌شود که الگوی توارثی اتوزومال مغلوب دارد. تظاهرات بالینی این بیماران در دوره نوزادی با درماتیت اکسفولیاتیو و اریترودرمی شدید شروع می‌شود. سایر علایم شامل اسهال، لنفادنوپاتی، اختلال رشد شدید به علت عفونت‌های متعدد و هپاتواسپلنومگالی می‌باشند. خصوصیت جالب پاراکلینیکی در این افراد ائوزینوفیلی خون محیطی همراه با افزایش IgE سرمی و تعداد نرمال با کاهش یافته T cellهای غیر کارامد می‌باشد (۱۱،۱۲). سندرم اومن گاهی اوقات در Digeorge syndrome آتیپیک هم یافت می‌شود که یافته‌های آزمایشگاهی شبیه بیماران SCID دارد که شامل افزایش سرمی IGE، ائوزینوفیلی خون محیطی و کاهش سطوح ایمونوگلوبولین‌ها در حضورB cellهای کاهش یافته جریان خون. این در حالی است که‌T cellها نرمال یا افزایش یافته هستند (۱۳). اگزما و اریترودرمی تظاهری از بیماری آلرژیک است که ممکن است در بیماران مبتلا به SCID یافت

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]
[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15226]

شود (۱۴). تظاهرات اگزماتوییدی دیگری در بیماران SCID ممکن است ناشی از وجود T cellهای مادری به علت GVHD (Graft Versus Host Disease) ایجاد شود. ضایعات پوستی این بیماران شبیه راش‌های GVHD بعد از پیوند مغز استخوان است که شامل راش‌های موربیلیفورم اریتماتو، اریترودرمی منتشر و درماتیت‌های پاپولر می‌باشد (۱۵). موتاسیون در ژن ADA (Adenosine deaminase) باعث ایجاد فرم شدیدی از SCID می‌شود. Monica G Lawrence در مطالعه کوهورتی ۱۸ بیمار مبتلا به کمبود ADA را بعد از درمان با پیوند مغز استخوان با PEG-ADA (Pegylated-ADA) از لحاظ وجود بیماری‌های آتوپیک مورد ارزیابی قرار داد. ۱۰ بیمار در شرح حال و یافته‌های ازمایشگاهی شواهدی به نفع آتوپی داشتند. به‌طور کلی آتوپی در ۵۶٪ بیماران وجود داشت. شایع‌ترین تظاهرات آلرژیک رینیت آلرژیک (۵۰٪) وآسم (۲۲/۲٪) بود و سپس آلرژی غذایی (۱۱/۱٪)، درماتیت آتوپیک خفیف (۱۱/۱٪)، کهیر(۱۱/۱٪) گزارش شد (۱۶،۱۷). در یک مطالعه قدیمی‌تر نیز در یک بیمار مبتلا به کمبود ADA که تحت درمان با PEG-ADA قرار گرفته بود ازدیاد حساسیت تیپ ۱ گزارش شده است (۱۸).

سندرم ویسکوت آلدریچ (Wiskott-Aldrich syndrome)(WAS): بیماری ویسکوت آلدریچ یک نقص ایمنی نادری است که برای اولین بار توسط الفرد ویسکوت در سال ۱۹۳۷ وروبرت آلدریچ در سال ۱۹۵۴ گزارش شد. این بیماری با علائم عفونت مکرر، تمایل به خونریزی و اگزما تظاهر میابد. امروزه مشخص شده است که این اختلال طیف وسیعی از علائم را از جمله اتوایمیونیتی، آتوپی، ترومبوسیتوپنی خفیف تا شدید همراه با خونریزی و حتی استعداد به کانسر را در بردارد (۱۹). ویسکوت آلدریچ یک نقص ایمنی وابسته به x مغلوب است که ناشی از موتاسیون در ژن کد کننده WASP (wiskott-Aldrich syndrome protein) می‌باشد. این پروتئین در سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی مشارکت دارد و در تنظیم پروسه‌های سلولی وابسته به سیتواسکلتون اکتین دخالت دارد. این فرایندها شامل: تشکیل سیناپس ایمونولوژیک، انتقال پیام، مهاجرت و ترشح سایتوکاین‌ها می‌باشد (۲۰). این افراد تظاهرات پوستی متنوعی دارند. اگزما شایع‌ترین تظاهر پوستی در این بیماران می‌باشد. اگزمای پوستی در این بیماران غیر قابل افتراق از درماتیت اتوپیک و درماتیت تغذیه‌ای می‌باشد. شدت اگزما در این بیماران متغیر است و در ۷۱٪ موارد در سال اول زندگی ممکن است با سوپر اینفکشن باکتریال عارضه‌دار شود (۲۱). ضایعات اگزمایی که در این بیماران دیده می‌شود در اکثریت موارد در ماه اول تولد تظاهر می‌یابد و هیچ‌یک از معیارهای درماتیت آتوپیک را ندارند و معمولاً مقاوم به درمان هستند (۲۲). معمولاً در این افراد دیس گاماگلوبولینمیا دیده می‌شود و بر اساس تغییراتی که در عملکرد هومورال ایجاد می‌شود سطوح IGG، IGM، IGA نرمال یا افزایش یافته است اما سطوح IgE سرمی معمولاً افزایش یافته می‌باشد (۲۳). احتمالاً بدلیل دیس رگولیشن فیلامان اکتین در بیماران مبتلا به ویسکوت آلدریچ این افراد دچار ائوزینوفیلی خون محیطی هم ممکن است بشوند (۲۴،۲۵).

Hyper IGE Syndrome (HIGES): این اختلال با تریاد اگزما، استعداد به عفونت‌های سینوپولمونواری، پوست و افزایش سطح IgE خون مشخص می‌شود. اکثریت موارد (HIGES) به‌صورت اسپورادیک ایجاد می‌شوند اما فرم‌های اتوزومال غالب (موتاسیون در STAT3) و اتوزومال مغلوب (موتاسیون در DOCK8) نیز وجود دارند. اولین علامت این بیماران اگزمای پوستی است که در اوایل شیرخوارگی تظاهر می‌یابد که مستعد سوپراینفکشن باکتریال با استافیلوکک اورئوس و ایجاد آبسه‌های پوستی نیز می‌باشند (۲۶). مولکول STAT3 یک فاکتور نسخه‌برداری است که نقش کلیدی در بسیاری از پاسخ‌های سایتوکاینی بازی میکند. موتاسیون در این ژن همراه است با یکسری علائم ایمونولوژیک (عفونت‌های استافیلوککی، کاندیدایی، پنوموککی) و غیر ایمونولوژیک که شامل چهره خشن، استئوپروزیس، پنوماتوسل، اسکولیوزیس، تاخیر در ریزش دندان‌ها و شکستکی می‌باشد (۲۷). براساس کوهورت‌های مختلف میزان فرکانس آلرژی به‌طور کلی از صفر تا ۶۵٪ گزارش شده است. در کوهورتی در سال ۲۰۱۶ در USA فرکانس اگزما در این بیماران از صفر تا ۱۰۰٪ در سال ۲۰۲۰ متغیر بوده است.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15226]

CC BY-NC 4.0

درموتاسیون STAT3 میزان آلرژی و آنافیلاکسی علی‌رغم سطوح افزایش یافته IgE سرمی نسبت به گروه کنترل که سطح IGE مشابه و درماتیت آتوپیک دارند کمتر دیده می‌شود هرچند هنوز نسبت به جمعیت عمومی این میزان بالاتر است (۲۸). بیماران با موتاسیونloss of function در مولکول STAT3 در ۷۵٪ موارد با اگزمای زودرس در دوره نوزادی تظاهر می‌یابند. در فرم STAT3 به دلیل اختلال در دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها ثانویه به فعالیت مختل STAT3 اختلالات آلرژیک کمتر از فرم‌های دیگر دیده می‌شود. برخلاف تصور در یک کوهورت متشکل از ۵۸ بیمار مبتلا به STAT3 آلرژی غذایی در ۳۸٪ و آلرژِهای محیطی در ۱۸٪ بیماران گزارش شد اما این میزان کمتر از فرکانس آلرژی در بیماران با موتاسیون DOCK8 بود (۲۹). کمبود DOCK8 بیماری نادر با توارث اتوزومال مغلوب است. میزان شیوع آن نامشخص است. این بیماری اولین بار در سال ۲۰۰۹ گزارش شد. افراد مبتلا با عفونت مکرر تنفسی، عفونت‌های ویرال (پاپیلوما ویروس، مولوسکوم کونتاژیوزوم و هرپس سیمپلکس) پوست و اگزما تظاهر می‌یابند. اگر چه این بیماران در تمام موارد سطوح افزایش یافته IgE و اگزما دارند اما ممکن است که از سایر بیماری‌های آتوپیک هم مثل آلرژی غذایی و آسم و ازوفاژیت ائوزینوفیلیک و آنافیلاکسی ایدیوپاتیک رنج ببرند (۳۰). در برخی از case reportها مواردی از آلرژی غذایی و آنافیلاکسی گزارش شده که به‌دنبال درمان بیماران با پیوند مغز استخوان علایم آلرژی نیز بهبود یافته است اما اطلاعات در این زمینه ناکافی و متناقض است (۳۱). موتاسیون در ژن DOCK8 باعث ایجاد یک نقص ایمنی ترکیبی می‌شود که از خصوصیات آن بروز بیماری‌های آلرژیک مثل آسم وآلرژِی غذایی است. اما مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک بروز آلرژی در این افراد کاملاً مشخص نیست. سلول‌های B reg (regulatory B cell) که تولیدکننده IL10 هستند در بیماران مبتلا به بیماری‌های آلرژیک و اتوایمیون نقش ایمونوساپرسیوی دارند. سلول‌های B reg با کمبود DOCK8 پاسخ‌های کاهش یافته‌ای به سیگنالینگ TLR9 دارند و این نشان‌دهنده یک نقص احتمالی در این سلول‌های تولیدکننده IL10 است که ممکن است در آلرژی موثر باشند. اما هنوز هم نقش DOCK8-deficient B ecllها در پاتوژنز بیماری‌های آلرژیک نامشخص باقی مانده است (۳۲).

Tyrosin kinase2 (Tyk2) Deficiency: قبلاً تصور می‌شد بیماری Tyk2-Def یک فرم اتوزومال مغلوب سندرم هیپر IgE است. اما در سال‌های اخیراً مشخص شده که این بیماری احتمالاً علت شایع هیپر IgE نمی‌باشد و یک اختلال مجزایی به‌حساب می‌آید. تیروزین‌کیناز ۲ عضو خانواده jauns kinase می‌باشد و در ارتباط با رسپتور سیتوکاین‌های INFαβ، IL6-10-12-23 می‌باشد لذا در انتقال سیگنال این مدیاتورها به‌خصوص INFαβ نقش کلیدی دارد. در سال ۲۰۰۶ اولین مورد Tyk2 deficiency توسط Minegishi et al گزارش شد (۳۳). بیماری که توسط Minegishi et al گزارش شد اقای ۲۲ ساله ژاپنی بود که با بیماری BCGosis خفیف و سالمونلوزیس شدید احتمالاً به علت اختلال در پاسخ‌های IL12 تظاهر کرد. اما سایر نقایص تکاملی که در بیماران هیپر IgE انتظار داریم در این بیمار وجود نداشت. ولی به‌دلیل وجود درماتیت آتوپیک و افزایش سطح IgE سرمی تشخیص سندرم هیپر IgE برای وی گذاشته شد (۳۴). استعداد به عفونت‌های مایکوباکتریایی، سالمونلایی و عفونت‌های داخل سلولی در این بیماران احتمالاً مربوط به نقص پاسخ INFY می‌باشد که وابسته به IL12 است. به‌طور کلی کاهش تولید INFY در T و NK سل‌های با کمبود TYK2 در پاسخ به IL12 باعث ایجاد عفونت‌های ویرال، باکتریال و عفونت‌های داخل سلولی می‌شود. حتی بعضی از بیماران فنوتیپ خالص MSMD (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) را از خود بروز می‌دهند و لذا به‌طور جالبی Tyk2-Def یکی از علت‌های نقایص ارثی ایمنی تک ژنی به‌حساب می‌آید که باید در کودکان با توبرکلوزیس شدید مدنظر قرار گیرد (۳۵). اگر چه در مورد میزان فعالیت و بیان پروتئین Tyk2 در بیماری‌های آلرژیک اطلاعات کافی در دسترس نیست اما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد اکسپرشن و بیان این مولکول در نمونه‌های موشی در ایجاد پاسخ‌های آلرژیک با واسطه TH2 نقش دارد لذا مطالعات کامل‌تر و بیشتری لازم است تا

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]
[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15226]

نقش آن را در بیماری‌های آلرژیک انسانی هم مشخص کند (۳۶). موارد بیماری بالینی نقص ایمنی Tyk2 بسیار نادر گزارش شده است و هر دو فنوتیپ Hyper IgE- like و non Hyper IgE syndrome در این موارد گزارش شده است و مطالعات بیشتری لازم است تا ماهیت این اختلال بیشتر شناسایی شود. از لحاظ بالینی شک تشخیصی به این بیماری بسیار سخت است به‌ویژه هنگامی که تابلوی بالینی و تظاهرات آن به‌صورت آشکار بروز پیدا نکند (۳۷).

Phosphoglucomutase-3 Deficiency (PGM3): مشخص شده که اختلال گلیکوزیلاسیون دررسپتورها، ایمونوگلوبولین‌ها، پروتئین‌های کمپلمان و سیتوکاین‌ها منجر به نقایص ایمنی اولیه می‌شود. چرا که این حالت در عملکرد یکنواخت سیستم ایمنی نقش اساسی دارد. PGM3 در تولید پیش‌ساز اصلی glycosylation protein نقش مهمی دارد. لذا کمبود آن در پروسه‌های وابسته به گلیکان مثل سیگنالینگ ایمونولوژیک و تشخیص سلول توسط سلول اختلال ایجاد می‌کند (۳۸). تظاهرات بالینی بیماران با کمبود PGM3 شامل درماتیت آتوپیک شدید - افزایش سطح IgE سرمی -عفونت‌های مکرر پوستی - برونشکتازی – اسکولیوزیس اما دیگر علائمی که این اختلال را از موتاسیون ژن STAT3 وDOCK8 افتراق می‌دهد این است که کمبود PGM3 همراه با آبسه سرد، کاندیدیازیس موکوکوتانئوس مزمن، -joint hyperfelexibility و تاخیر در ریزش دندان‌های شیری نیست. اگر چه عفونت‌های وایرال در این بیماران دیده می‌شود ولی به شیوع موتاسیون DOCK8 نیست. در عوض اختلالات عصبی شناختی اولیه و هیپومیلیناسیون در این بیماران دیده شده که در بیماران STAT3 وDOCK8 وجود ندارد. افزایش ترشح سایتوکاین‌های TH2 در این افراد اگرچه توجیه‌کننده تظاهرات اتوپیک و هیپرگاماگلوبولینمیا می‌تواند باشد اما نقش ان در واسکولیت‌ها و اختلالات اتوایمیون کلیه نامشخص است (۳۹،۴۰). در مطالعه‌ای که روی ۲۰ بیمار با موتاسیونPGM3 deficiency صورت گرفته بود شایع‌ترین اختلال ایمونولوژیک در این افراد بیماری‌های آتوپیک (اگزمای آتوپیک، آسم)، عفونت‌های مکرر پوست و ریه، افزایش سطوح IgE سرمی و ائوزینوفیلی خون محیطی بودند. درماتیت آتوپیک متوسط تا شدید به طور شایع در ناحیه اسکالپ - صورت و چین اینگوئینال وجود داشت که از اوایل شیرخوارگی تا دوران کودکی یافت میشد. پنج بیمار، اریتم مولتی‌فورم و واسکولیت داشتند. در مطالعه دیگری ۵ بیمار از ۸ بیمار مبتلا آلرژی غذایی و آلرژی دارویی از خود نشان دادند (۴۱،۴۲).

Comel-Netherton syndrome (CNS): سندرم CNS (Comel-Netherton syndrome) بیماری نقص ایمنی نادر مولتی‌سیستم است با الگوی توارثی اتوزومال مغلوب که ناشی از موتاسیون loss of function در ژن serine protease inhibitor Kazal-type 5 (SPINK5) می‌باشد. فعالیت مهار نشده پروتئازهای پوست ناشی از این موتاسیون باعث ترشح سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل TNFα وIL-8 و فاکتورهای پروآلرژیک مانند thymic stromal lymphopoietin (TSLP) می‌شود. اینترلوکین ۱ و TNFα باعث افزایش ترشح TSLP می‌شود که قادر است همراه با ماست‌سل‌های فعال شده بیان سایتوکاین‌های TH2 را افزایش دهد (۴۳). میزان بروز این بیماری ۱ به ۲۰۰۰۰۰ نوزاد تازه متولد شده می‌باشد. علائم بالینی ممکن است در بدو تولد یا در هفته های اول بعد از تولد ظاهر شود. تظاهرات پوستی شامل خشکی منتشر پوست – کهیر - انژیوادم – اریتم - لیکنیفیکاسیون پوست در نواحی فلکسورال و ضایعات ایکتیوزیفورم مادرزادی می‌باشد (۴۴). ایکتیوزیس-bamboo hair (تریکورکسیا اینواژیناتا) - اریترودرمی و استعداد به بیماری‌های اتوپیک همراه با سطوح IGE بالا تظاهرات تیپیک بیماران می‌باشد. اختلالات ایمونولوژیک مثل نقص ایمنی هومورال و selective antibody deficiency هم در این بیماران دیده می‌شود. عوارض تهدیدکننده حیات در این بیماران مثل عفونت‌های شدید پوستی، سپسیس، دهیدراتاسیون هیپرناترمیک - اسهال – سوء تغذیه و اختلال رشد از دیگر تظاهرات بیماری می‌باشند (۴۳). در این بیماران آتوپی جزء ثابت علائم است. تظاهرات پوستی به‌صورت ضایعات اگزماتوییدی است که گاها همراه با ترشحات می‌باشد و از لحاظ توپوگرافی کلاسیک محدود به مکان‌های درماتیت اتوپیک نمی‌شوند. سایر علائم

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15226]

CC BY-NC 4.0

آتوپیک شامل آسم،رینیت آلرژیک، انژیوادم، آلرژی غذایی و آلرژی‌های استنشاقی می‌باشند. ائوزینوفیلی خون محیطی همراه با افزایش سطوح IgE و هم‌چنین افزایش سطح IgE اختصاصی غذاها و airborneها در این افراد فرکانس بالایی دارد. ازوفاژیت ائوزینوفیلیک هم در این بیماران گزارش شده که با اختلالات تغذیه‌ای و رشد ارتباط داده شده است (۴۵). در یک کوهورت گذشته نگر ۲۱ بیمار مبتلا به CNS با متوسط سن ۱۱/۶ سال شواهد بالینی آلرژی غذایی با واسطه IgE در ۸۴/۲٪ افراد گزارش شد. تعداد آلرژن‌های غذایی در هر بیمار از ۱۲-۱ آلرژن متغیر بود. سطوح IgE اختصاصی غذاها در ۳۸/۳٪ مثبت کاذب بود. یک سوم بیماران که همگی بیماری شدید داشتند آنافیلاکسی به ماهی، کنجد، شیر گاو، بادام زمینی و تخم مرغ داشتند. شیوع بالای آلرژی‌های غذایی و اختلالات تغذیه‌ای و رشد ناشی از آن تدابیرمراقبتی همه جانبه را در این بیماران ایجاب می‌کند (۴۶).

Immune dysregulation polyendocrinopathy X-linked،enteropathy (IPEX): مولکول Forkhead box protein 3 (FOXP3) فاکتور نسخه‌برداری اصلی سلول‌های T reg ($CD4^{+}CD25^{Hi}CD127^{Lo}$) می‌باشد. موتاسیون در این ژن موجب بیماری IPEX می‌شود که در واقع پروتوتایپی از بیماری‌های مونوژنیک اتوایمیون می‌باشد. ژن FOXP3 در ناحیه سانترومریک کروموزوم X قرار دارد که موتاسیون آن باعث اختلال منطقه DNA-binding domain پروتئین می‌شود و نهایتاً تکامل و عملکرد سلول‌های Treg را تحت‌تاثیر قرار می‌دهد. فعالیت غیر قابل کنترل سلول‌های T موجب التهاب، اتوایمیونیتی و اختلالات متابولیک می‌شود (۴۷،۴۸). فرم معمول بیماری علائم زودرس دارد که در سال اول تولد بروز می‌کند. درماتیت آتوپیک، انتروپاتی، دیابت وابسته به انسولین و افزایش لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌های خون محیطی همراه با hyper IGE از دیگر علائم شاخص بیماری می‌باشد. طیف علائم بالینی در بیماران IPEX بسیار متنوع‌تر از آن چیزی است که قبلا فکر می‌شد. این تنوع در تظاهرات تشخیص زودهنگام و اقدامات درمانی به‌موقع را ممکن است به تاخیر بیندازد. اندازه‌گیری تعداد سلول‌های Treg cell و بیان FOXP3 همیشه تشخیصی نیست زیرا تعداد سلول‌های Treg اغلب نرمال است و فقدان کامل بیان ژن FOXP3 خیلی نادر است (۴۹). در یک مطالعه مرورسیستماتیک از ۷۵ مقاله با ۱۹۵ بیمار جنس مونث که همگی موتاسیون ژن FOXP3 داشتند و تشخیص IPEX گذاشته شده بود شایع‌ترین علامت بالینی انتروپاتی (۹۷/۹٪) بود و سپس تظاهرات پوستی (۶۲/۱٪)، اندوکراینوپاتی (۵۳/۳٪)، اختلالات هماتولوژیک (۳۸/۵٪)، عفونت‌ها (۴۰٪)، دیگر اختلالات مربوط به سیستم ایمنی (۲۲/۱٪) و عوارض کلیوی (۱۶/۴٪) به ترتیب شیوع گزارش شد. وجود اگزما، آلرژی غذایی و آنمی همولیتیک اتوایمیون با میزان بقاء بالاتر مرتبط بود در حالیکه ترومبوسیتوپنی - شوک سپتیک و موتاسیون‌هایی که در ناحیه repressor domain قرار داشت با میزان مرگ و میر بالاتر ارتباط داشت (۵۰). ائوزینوفیلی خون محیطی و افزایش سطوح IgE سرمی در اکثریت بیماران دیده می‌شود به‌خصوص در فرم‌های کلاسیک و شدید بیماری. هر چند که همیشه در تمام بیماران دیده نمی‌شود و ممکن است با شدت بیماری در ارتباط نباشد. در کل نرمال بودن IgE سرمی رد کننده IPEX نمی‌باشد (۵۱).

نتیجه‌گیری

بیماری‌های آلرژیک علامت نسبتاً شایعی از بعضی بیماری‌های نقص ایمنی اولیه می‌توانند باشند. حتی در برخی از انواع نقایص ایمنی اولیه علامت اصلی و شاخص مهم بیماری به‌حساب می‌آیند که برای تشخیص نقص ایمنی بسیار فاکتور تعیین کننده می‌باشند. وجود علائم آلرژیک شدید در بیماران به خصوص تظاهرات آلرژیک پوستی مثل اگزمای آتوپیک و همراهی این تظاهرات پوستی با عفونت‌های مکرر نیاز به بررسی سیستم ایمنی را در این افراد ایجاب می‌کند و مسیر جستجوی بیماری زمینه‌ای را برای پزشک هموارتر کرده و با تشخیص زودرس تر در پروگنوز بیماران تا حدودی ممکن است تاثیرگذار باشد.

حامی مالی: ندارد

تعارض در منافع: وجود ندارد.

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15226]

References:

1-Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. ***Primary Immunodeficiency and Autoimmunity: A Comprehensive Review.*** J Autoimmun 2019; 99: 52-72.

2-Azizi G, Tavakol M, Yazdani R, Delavari S, Moeini Shad T, Rasouli SE، et al. ***Autoimmune Manifestations Among 461 Patients with Monogenic Inborn Errors of Immunity.*** Pediatr Allergy Immunol 2021; 32(6): 1335-48.

3-Goudouris ES. ***Immunodeficiencies: Non-Infectious Manifestations.*** J Pediatr (Rio J) 2021; 97 Suppl 1(Suppl 1): S24-33.

4-Boyarchuk O. ***Allergic Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases and its Treatment Approaches.*** Asian J Pharm Clin Res 2018; 11(11): 83-90.

5-Abolhassani H، Tavakol M، Chavoshzadeh Z، Mahdaviani SA، Momen T، Yazdani R، et al. ***National Consensus on Diagnosis and Management Guidelines for Primary Immunodeficiency.*** Immunology and Genetics Journal 2019; 2(1): 1-21.

6-Quinn J, Orange JS, Modell V, Modell F. ***The Case for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) and T Cell Lymphopenia Newborn Screening: Saving Lives… One at a Time.*** Immunol Res 2020; 68(1): 48-53.

7-Kumrah R, Vignesh P, Patra P, Singh A, Anjani G, Saini P، et al. ***Genetics of Severe Combined Immunodeficiency.*** Genes Dis 2020; 7(1): 52-61.

8-Cirillo E, Cancrini C, Azzari C, Martino S, Martire B, Pession A، et al. ***Clinical، Immunological، and Molecular Features of Typical and Atypical Severe Combined Immunodeficiency: Report of the Italian Primary Immunodeficiency Network.*** Front Immunol 2019; 10: 1908.

9-Abolhassani H, Chou J, Bainter W, Platt CD, Tavassoli M, Momen T ، et al. ***Clinical، Immunologic، and Genetic Spectrum of 696 Patients with Combined Immunodeficiency.*** J Allergy Clin Immunol 2018; 141(4): 1450-8.

10-Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G، et al. ***Clinical and Immunological Manifestations of Patients with Atypical Severe Combined Immunodeficiency.*** Clin Immunol 2011; 141(1): 73-82.

11-Katugampola RP, Morgan G, Khetan R, Williams N, Blackford S. ***Omenn's Syndrome: Lessons from a Red Baby.*** Clin Exp Dermatol 2008; 33(4): 425-8.

12-Khalili A. ***A Review of Primary Immunodeficiency Diseases with Skin Manifestations.*** JSSU 2022; 29(10): 4164-79.[Persian]

13-Radwan N. ***Eczema the Hidden Face of Primary Immunodefeciency Diseases.*** Egypt J Pediatr Allergy Immunol 2019; 17(1): 3-11.

14-Sillevis Smitt JH, Weening RS, Krieg SR, Bos JD. ***The Skin in Severe Combined Immunodeficiency: A Case with Transient Cutaneous Presence of Γ/Δ (TRC1+) T Cells.*** Br J Dermatol 1992; 127(3): 281-5.

15-Denianke KS, Frieden IJ, Cowan MJ, Williams ML, McCalmont TH. ***Cutaneous Manifestations o Maternal Engraftment in Patients with Severe Combined Immunodeficiency: A Clinicopathologic Study.*** Bone Marrow Transplant 2001; 28(3): 227-33.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15226]

CC BY-NC 4.0

16-Lawrence MG, Barber JS, Sokolic RA, Garabedian EK, Desai AN, O'Brien M، et al. ***Elevated Ige and Atopy in Patients Treated for Early-Onset ADA-SCID.*** Journal of allergy and clinical immunology 2013; 132(6): 1444-6.

17-Sokol K, Milner JD. ***The Overlap between Allergy and Immunodeficiency.*** Curr Opin Pediatr 2018; 30(6): 848-54.

18-Sicherer SH, Bollinger ME, Hershfield MS, Sampson HA, Lederman HM. ***Food Allergy in a Patient with Adenosine Deaminase Deficiency Undergoing Enzyme Replacement with Polyethylene Glycol–Modified Adenosine Deaminase.*** J Allergy Clin Immunol 1998; 101(4): 561-2.

19-Candotti F. ***Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome.*** J Clin Immunol 2018; 38(1): 13-27.

20-Rivers E, Thrasher AJ. ***Wiskott-Aldrich Syndrome Protein: Emerging Mechanisms in Immunity.*** Eur J Immunol 2017; 47(11): 1857-66.

21-Kumar A, Jain S, Kumar P, Goyal JP. ***Generalised Eczema: A Diagnostic Clue to Wiskott-Aldrich Syndrome.*** BMJ case reports 2021; 14(6): e242642.

22-Thanveer F. ***Cutaneous Manifestations in Primary Immunodeficiency Diseases.*** Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases 2021; 3(2): 143-50.

23-Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. ***How I Manage Patients with Wiskott Aldrich Syndrome.*** Br J Haematol 2019; 185(4): 647-55.

24-Kim D, Uner A, Saglam A, Chadburn A, Crane GM. ***Peripheral Eosinophilia in Primary Immunodeficiencies of Actin Dysregulation: A Case Series of Wiskott-Aldrich Syndrome، CARMIL2 and DOCK8 Deficiency and Review of the Literature.*** Ann Diagn Pathol 2019; 43: 151413.

25-Williams KW, Milner JD, Freeman AF. ***Eosinophilia Associated with Disorders of Immune Deficiency or Immune Dysregulation.*** Immunol Allergy Clin North Am 2015; 35(3): 523-44.

26-Gharehzadehshirazi A, Amini A, Rezaei N. ***Hyper Ige Syndromes: A Clinical Approach.*** Clin Immunol 2022; 237: 108988.

27-Minegishi Y. ***Hyper-Ige Syndrome، 2021 Update.*** Allergol Int 2021; 70(4): 407-14.

28-Tsilifis C, Freeman AF, Gennery AR. ***STAT3 Hyper-Ige Syndrome-An Update and Unanswered Questions.*** J Clin Immunol 2021; 41(5): 864-80.

29-Al-Shaikhly T, Ochs HD. ***Hyper Ige Syndromes: Clinical and Molecular Characteristics.*** Immunol Cell Biol 2019; 97(4): 368-79.

30-Biggs CM, Keles S, Chatila TA. ***DOCK8 Deficiency: Insights into Pathophysiology، Clinical Features and Management.*** Clin Immunol 2017; 181: 75-82.

31-Azık F, Azkur D, Avcı Z, Vezir E, Işık P, Tunç B، et al. ***Resolution of Food-Induced Anaphylaxis in DOCK8-Deficient Patients Following Bone Marrow Transplantation.*** Turk J Pediatr 2015; 57(1): 112-5.

32-Jiang J, Qin T, Zhang L, Liu Q, Wu J, Dai R، et al . ***IL-21 Rescues the Defect of IL-10-Producing Regulatory B Cells and Improves Allergic Asthma in DOCK8 Deficient Mice.*** Front Immunol 2021; 12: 695596.

33-Wu P, Chen S, Wu B, Chen J, Lv G. ***A TYK2 Gene Mutation C. 2395G> a Leads to TYK2 Deficiency :A***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15226]

CC BY-NC 4.0

Case Report and Literature Review. Front Pediatr 2020; 8: 253.

34-Kilic SS, Hacimustafaoglu M, Boisson-Dupuis S, Kreins AY, Grant AV, Abel L، et al. ***A Patient with Tyrosine Kinase 2 Deficiency without Hyper-Ige Syndrome.*** J Pediatr 2012; 160(6): 1055-7.

35-Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, Kong XF, Ramírez-Alejo N, Kilic SS، et al. ***Human TYK2 Deficiency: Mycobacterial and Viral Infections without Hyper-Ige Syndrome.*** J Exp Med 2015; 212(10): 1641-62.

36-Seto Y, Nakajima H, Suto A, Shimoda K, Saito Y, Nakayama KI، et al. ***Enhanced Th2 Cell-Mediated Allergic Inflammation in Tyk2-Deficient Mice.*** J Immunol 2003; 170(2): 1077-83.

37-Lv G, Sun G, Wu P, Du X, Zeng T, Wen W، et al. ***Novel Mutations of TYK2 Leading to Divergent Clinical Phenotypes.*** Pediatr Allergy Immunol 2022; 33(1): e13671.

38-Sassi A, Lazaroski S, Wu G, Haslam SM, Fliegauf M, Mellouli F، et al. ***Hypomorphic Homozygous Mutations in Phosphoglucomutase 3 (PGM3) Impair Immunity and Increase Serum Ige Levels.*** J Allergy Clin Immunol 2014; 133(5): 1410-9. e1-13.

39-Zhang Y, Yu X, Ichikawa M, Lyons JJ, Datta S, Lamborn IT، et al. ***Autosomal Recessive Phosphoglucomutase 3 (Pgm3) Mutations Link Glycosylation Defects to Atopy، Immune Deficiency، Autoimmunity، and Neurocognitive Impairment.*** T J Allergy Clin Immunol 2014; 133(5): 1400-9, 1409. e1-5. e1-5.

40-García-García A, Buendia Arellano M, Deyà-Martínez À, Lozano Blasco J, Serrano M, Van Den Rym A، et al. ***Novel PGM3 Compound Heterozygous Variants with Ige-Related Dermatitis، Lymphopenia، without Syndromic Features.*** Pediatr Allergy Immunol 2021; 32(3): 566-75.

41-Zhang Y, Yu X, Ichikawa M, Lyons JJ, Datta S, Lamborn IT، et al. ***Autosomal Recessive Phosphoglucomutase 3 (PGM3) Mutations Link Glycosylation Defects to Atopy، Immune Deficiency، Autoimmunity، and Neurocognitive Impairment.*** J Allergy Clin Immunol 2014;133(5): 1400-9. e1-5.

42-Yang L, Fliegauf M, Grimbacher B. ***Hyper-Ige Syndromes: Reviewing PGM3 Deficiency.*** Curr Opin Pediatr 2014; 26(6): 697-703.

43-Barbati F, Giovannini M, Oranges T, Lodi L, Barni S, Novembre E, et al. ***Netherton Syndrome in Children: Management and Future Perspectives.*** Front Pediatr 2021; 9: 645259.

44-Herz-Ruelas ME, Chavez-Alvarez S, Garza-Chapa JI, Ocampo-Candiani J, Cab-Morales VA, Kubelis-López DE. ***Netherton Syndrome: Case Report and Review of the Literature.*** Skin Appendage Disord 2021; 7(5): 346-50.

45-Petrova E، Hovnanian A. ***Advances in Understanding of Netherton Syndrome and Therapeutic Implications.*** Expert Opinion on Orphan Drugs 2020; 8(11): 455-87.

46-Prodinger C, Yerlett N, MacDonald C, Chottianchaiwat S, Goh L, Du Toit G، et al. ***Prevalence of and Risk Factors for Nutritional Deficiency and Food Allergy in a Cohort of 21 Patients with Netherton Syndrome.*** Pediatr Allergy Immunol 2023; 34(1): e13914.

47-Ben-Skowronek I. ***IPEX Syndrome: Genetics and Treatment Options.*** Genes(Basel) 2021; 12(3): 323.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15226]

CC BY-NC 4.0

48-Jamee M, Zaki-Dizaji M, Lo B, Abolhassani H, Aghamahdi F, Mosavian M، et al. ***Clinical، Immunological، and Genetic Features in Patients with Immune Dysregulation، Polyendocrinopathy، Enteropathy، X-Linked (IPEX) and IPEX-Like Syndrome.*** J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8(8): 2747-60. e7.

49-Narula M, Lakshmanan U, Borna S, Schulze JJ, Holmes TH, Harre N، et al. ***Epigenetic and Immunological Indicators of IPEX Disease in Subjects with FOXP3 Gene Mutation.*** J Allergy Clin Immunol 2023; 151(1): 233-46. e10.

50-Park JH, Lee KH, Jeon B, Ochs HD, Lee JS, Gee HY، et al. ***Immune Dysregulation، Polyendocrinopathy، Enteropathy، X-Linked (IPEX) Syndrome: A Systematic Review.*** Autoimmun Rev 2020; 19(6): 102526.

51-Barzaghi F, Passerini L. ***IPEX Syndrome: Improved Knowledge of Immune Pathogenesis Empowers Diagnosis.*** Front Pediatr 2021; 9: 612760.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15226]

CC BY-NC 4.0

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences **Received: 25 Sep 2023**
Vol 32| NO 1 | Mar 2024 **Accepted: 14 Jan 2024**

Inborn error of immunity associated with allergic and allergic like symptoms

Abbas khalili[*1]

Review Article

Introduction: Inborn error of immunity (IEI) includes variety of genetic disorders that affect both the innate and acquired immune system. The number of primary immune deficiency disorders is increasing due to advanced laboratory testing methods. The patients with IEI are susceptible to multiple infectious and non-infectious diseases، including autoimmune disorders، allergies، and malignancies. Several studies have shown an increasing prevalence of non-infectious disorders in patients in IEI. Among the non-infectious manifestations of primary immunodeficiency، allergic symptoms can play an effective and important role in diagnosis and treatment of these patients. Articles were searched in Google Scholar، PubMed، Web of Science، and Scopus databases. In this review، we have tried to use the latest and most reliable articles related to the subject that have been published in Persian and English language.

Conclusion: Allergic diseases can be a common part of some primary immunodeficiency diseases. Even in some types of primary immunodeficiency، they are considered the main symptom and important indicator of the disease، which are very decisive factors for the diagnosis of immunodeficiency.

Keywords: Primary immunodeficiency، Allergy، Eczema، Dermatitis، Inborn error of immunity.

Citation: khalili A. **Inborn error of immunity associated with allergic and allergic like symptoms.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 32(1): 7405-15.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15226]

[1]Pediatrics Departments, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Shahid Sadoughi Haspital, Yazd, Iran.
[1]Children Growth Disorder Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09124729518**, email:** abbas_khalili_30@yahoo.com

CC BY-NC 4.0