

## مروری بر روش های کنترل و درمان نشانگان هایپر Igm وابسته به X

احمد خلیل نژاد<sup>۱</sup>، الهام محمودیان<sup>۲</sup>، اصغر خلیل نژاد<sup>۳</sup>، رسول روغنیان<sup>۴</sup>، احمد اعتدالی<sup>۵</sup>، رضا وفايي<sup>۶\*</sup>، مرتضی حسین زاده<sup>۷</sup>

- ۱) کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران
- ۲) گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان
- ۳) دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
- ۴) گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان
- ۵) دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۶) مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران
- ۷) گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ پذیرش: ۹۲/۷/۱۰

تاریخ دریافت: ۹۲/۳/۱۱

## چکیده

نشانگان هایپر Igm وابسته به X نوعی نقص ایمنی مادرزادی می باشد که افراد مبتلا، به غیر از Igm توانایی تولید سایر کلاس های ایمونوگلوبولینی را ندارند. بنا بر این، به انواعی از نارسایی ها، عفونت ها و بدخیمی ها دچار می شوند. امروزه، پیوند سلول های خونساز (HCT) یا پیوند مغز استخوان (BMT) و استفاده از سلول های بنیادی خون بند ناف به عنوان راهکارهای درمانی مؤثر مورد توجه قرار گرفته است. علاوه بر این، برای کنترل این نشانگان، کاهش و جلوگیری از عوارض آن از روش های مختلفی از قبیل آنتی بادی درمانی، آنتی بیوتیک ها و ... استفاده می شود که همه آن ها در نوشتار حاضر مرور شده است.

واژه های کلیدی: آنافیلاکسی، آنتی بادی درمانی، پیوند سلول بنیادی، پیوند مغز استخوان، نقص ایمنی اولیه

\*نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

Email: Vafaereza@gmail.com

## مقدمه

نشانگان هایپر Igm وابسته به X (XHIGM) یا نشانگان هایپر Igm نوع یک (HIGM1) برای اولین بار در سال ۱۹۶۱ گزارش شد. این نشانگان نوعی نقص ایمنی اولیه می باشد که به خاطر یک ژن غیرطبیعی موجود بر روی کروموزوم X ایجاد شده و فقط جنس مذکر را تحت تأثیر قرار می دهد. (۵-۱)

دامنه یافته های بالینی نشانگان XHIGM حتی در میان افراد یک خانواده متفاوت بوده و بیماران مبتلا به این نشانگان در دوران کودکی، از انواع عفونت های باکتریایی عودکننده در نواحی تحتانی و فوقانی دستگاه تنفسی، عفونت های فرصت طلب و علائمی مثل اسهال عودکننده یا طولانی مدت (توسط کریپتوسپوریدیوم پارووم)، عدم رشد کافی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی، انواع بدخیمی ها، مسائل نورولوژیکی، زخم های دهانی، نارسایی های خودایمنی و یا التهابی از قبیل کلاژیت اسکروز کننده، بیماری های کبدی از قبیل هپاتیت، سیروز اولیه، کارسینوم ها و نیز تومورهای دستگاه گوارشی و... رنج می برند. (۱۰-۶،۲)

جهت تشخیص نشانگان XHIGM مجموعه ای از یافته های بالینی و آزمایشگاهی از قبیل؛ شمارش کامل سلول های خونی (CBC)، اندازه گیری سطوح ایمونوگلوبولین ها، ارزیابی بیان پروتئین CD40L، آنالیز توالی ژنی و شناسایی جهش ها در ژن مربوط به CD40L ... مورد استفاده قرار می گیرد. (۱۴-۱۱)

از آن جایی که XHIGM به خاطر نقص ژنتیکی ایجاد می شود، پس از تولد هیچ راهی جهت جلوگیری از ابتلا به آن ها وجود ندارد. بنا بر این، والدینی که قبلاً یک فرزند مبتلا به نشانگان هایپر Igm داشته اند و یا در تاریخچه خانوادگی سابقه ابتلا به سایر بیماری های نقص ایمنی اولیه وجود دارد، بایستی مشاوره و آزمایش ژنتیکی پیش از زایمان را انجام دهند. (۱۷-۱۵)

روش ها و معیارهایی جهت پیشگیری از علائم اولیه و ثانویه بیماری XHIGM توصیه شده اند که به آن ها اشاره خواهیم کرد. برای مداوای یک بیمار مبتلا به XHIGM جهت پیشگیری از علائم اولیه و ثانویه، علاوه بر چندین پزشک متخصص معالج، به همکاری

تیمی متشکل از یک متخصص ریه (پالمنوژیست)، یک متخصص معده-روده (گاستروانترولوژیست)، یک متخصص خون (هماتولوژیست)، یک متخصص سرطان (انکولوژیست) و یک متخصص کلیه (نفرولوژیست) نیاز می باشد.

**روش های درمان:** روش های درمان نشانگان XHIGM شامل پیوند مغز استخوان (BMT) یا پیوند آلوژنی سلول های خون ساز (HCT)، پیوند سلول های بنیادی خون بندناف می باشد. (۲۱-۱۸)

پیوند مغز استخوان یا سلول های خون ساز: یکی از راه های علاج بخش برای درمان نشانگان XHIGM پیوند مغز استخوان یا پیوند سلول های بنیادی خون ساز آلوژنی می باشد که قبل از بروز علائم و مشکلات جدی و نیز آسیب های ارگانی قابل انجام است. (۲۱، ۲۰). طی دهه ۱۹۸۰، این روش برای اولین بار در مورد کودکانی که شدیداً به بیماری های نقص ایمنی اولیه مبتلا بودند، اعمال شد. در آن زمان این روش به خاطر مشکلات و عوارضی که با عمل پیوند همراه بود، معمولاً به آن دسته از بیماران محدود می شد که امید چندانی به ادامه حیاتشان نبود. ولی از اوایل دهه ۱۹۹۰ چندین مزیت سبب شده است که این شکل از درمان برای افراد مبتلا به XHIGM رایج تر، عملی تر و مناسب تر باشد. هم چنین، امروزه با استفاده از تکنیک های پیشرفته جراحی و شناسایی دقیق بافت ها، پتانسیل پذیرش بافت پیوند زده شده را در بدن فرد گیرنده بالا می برند. (۲۲، ۱۹، ۱۸)

از سال ۲۰۰۴، پزشکان توصیه می کنند که بیماران مبتلا به XHIGM پیش از آن که به برونشکتازی یا عفونت های مزمن و شدید و به آسیب های ارگانی دچار شوند، بایستی تحت عمل BMT یا HCT قرار گیرند. مثلاً، این شکل درمان به بیمارانی که قبل درمان، نشانه هایی از آسیب های کبدی را بروز می دهند، پیشنهاد نمی شود. با این حال، در بیمارانی که به نارسایی کبدی بسیار شدیدی مبتلا هستند، پیوند مغز استخوان را همگام با پیوند کبد انجام می دهند تا احتمال پذیرش پیوند را بالا ببرند. (۲۴-۲۲، ۱۹)

مناسب ترین منبع مغز استخوان: بهترین منبع مغز استخوان برای عمل پیوند، خواهر یا برادر کودک بیمار

قرار گیرد. زیرا، سلول های بنیادی گرفته شده از خون بندناف نسبت به سلول های مغز استخوان دارای دو مزیت می باشند: (۳۰-۳۰، ۱۶، ۲۸)

- ۱- احتمال رد آن ها در فرد گیرنده کم است.
- ۲- می توان پیشاپیش آن ها را جداسازی و ذخیره کرد. در واقع خانواده هایی که در تاریخچه خانوادگی ابتلا به بیماری های نقص ایمنی اولیه وجود دارد، می توانند خون بندناف را در یک جای کاملاً اختصاصی و شخصی به صورت ذخیره نگه دارند تا در آینده، در مواقع نیاز از آن استفاده کنند.

تاکنون، پیوند مغز استخوان و پیوند سلول بنیادی خون بندناف در تعداد اندکی بیمار آزمایش شده است که نتایج متفاوتی حاصل شده است. معمولاً، بیمارانی که پیوند مغز استخوان آلوژنی دریافت می کنند در حدود ۷۵-۷۰ درصد موارد مدت زمان زیادی عمر می کنند. (۳۱، ۲۲، ۲۱)

کنترل نشانگان هایپر Igm وابسته به X: روش های کنترل نشانگان هایپر Igm وابسته به X شامل IVIG درمانی، SCIG درمانی و استفاده از آنتی بیوتیک های ضد میکروبی اختصاصی پاتوژن می باشد. علاوه بر این، روش هایی نیز جهت درمان نوتروپنی و نارسایی های کبدی و اختلال های خودایمنی که در ارتباط با XHIGM می باشند، ارائه شده اند. (۳۵-۳۲)

IVIG درمانی: از زمانی که IVIG درمانی برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۸۰ از طرف سازمان غذا و دارو (FDA) به تصویب رسید، این روش به عنوان یک راهکار اصلی در کنترل شمار زیادی از نقص های ایمنی اولیه مطرح شده است. به عنوان مثال، تا اوایل دهه ۲۰۰۰، IVIG درمانی تنها روش مؤثر برای پیشگیری از پنومونیه و کنترل بیماری در افراد مبتلا به ARHIGM (نوع دیگری از سندرم HIGM) بوده است. (۳۶، ۳۴)

آن چه که در روش IVIG درمانی به کار گرفته می شود، شامل یک ترکیب بسیار خالص با منشأ خونی و در واقع، مخلوطی از آنتی بادی های (IgG) ضد میکروبی بسیار اختصاصی می باشد که معمولاً هر سه الی چهار هفته یک بار از طریق درون سیاهرگی به بیمار مبتلا به XHIGM تزریق می شود. هم چنین،

می باشد. به همین دلیل قبل از عمل پیوند، بافت های این افراد را بررسی می کنند تا مشخص شود که آیا مغز استخوان آن ها دارای آنتی ژن های لوکوسیت انسانی (HLA) یکسانی در مقایسه با HLA مغز استخوان فرد بیمار (خواهر یا برادر بیمار) می باشد یا خیر. هر اندازه HLA فرد اهداکننده به HLA فرد گیرنده (فرد بیمار) شبیه باشد، به همان میزان احتمال رد بافت پیوند زده شده کمتر و احتمال پذیرش پیوند بیشتر است. (۲۵)

**سایر منابع مغز استخوان:** علاوه بر خواهر یا برادر فرد بیمار، یکی از والدین او نیز می تواند به عنوان اهداکننده مغز استخوان باشد. چرا که والدین نیمی از HLA کودک بیمار را دارا هستند. از اوایل دهه ۲۰۰۰ با گسترش روش های نوین جهت دستیابی به پیوندهای مغز استخوان موفقیت آمیز، این امکان فراهم شده است که از مغز استخوان افراد غیرخویشاوندی که از نظر HLA با فرد بیمار مشابه هستند، نیز استفاده شود. این نوع اهداکنندگان را اهداکنندگان غیرخویشاوند هم خون (MUD) می نامند. با این وجود، موفقیت آمیزترین عمل پیوند مغز استخوان، پیوندی است که برای آن از مغز استخوان خواهر یا برادری استفاده می شود که HLA کاملاً یکسانی با فرد بیمار دارد. در غیر این صورت معمولاً از سلول های بنیادی خون بندناف که نسبتاً یا کاملاً با فرد بیمار مطابقت داشته باشد استفاده می شود. (۲۷، ۲۶، ۲۰)

پیوند سلول بنیادی خون بندناف: راه دیگر درمان برای نشانگان هایپر Igm وابسته به X، استفاده از سلول های بنیادی خون بندناف می باشد. در سال ۱۹۸۸، این روش برای اولین بار در مورد بیماری های نقص ایمنی اولیه به کار گرفته شد. سلول های بنیادی، سلول های اولیه تمایز نیافته ای هستند که سلول های دختری حاصل از تقسیم آن ها قابلیت تمایز به سلول های اختصاصی تر را دارا هستند. سلول های بنیادی مورد استفاده برای عمل پیوند، از خون بندناف یا جفت نوزاد سالم (خواهر یا برادر سالم فرد بیمار تحت درمان) و بلافاصله پس از زایمان گرفته می شوند. خون بندناف این نوزاد سالم می تواند برای عمل پیوند در جهت درمان XHIGM با موفقیت بیش تری مورد استفاده

می توان IgG را به طریق زیر پوستی (SCIG) هفته ای یک بار به این بیماران تزریق کرد. تزریق IVIG باعث جبران کمبود IgG شده و میزان IgM را کاهش داده یا به حد طبیعی می رساند. یکی از مزایای مهم این روش این است که IVIG در خانه بیمار یا در یک کلینیک به صورت سرپایی به بیمار داده می شود. البته بایستی بیمار از یک رژیم خوراکی منظم نیز برخوردار باشد. (۳۷)

اعمال IVIG درمانی پس از شش ماهگی کودک آغاز می شود. چرا که در این زمان آنتی بادی های مادری در خون کودک دیگر حضور ندارند و بدن خود کودک بیمار نیز نمی تواند به طور طبیعی آنتی بادی هایی علیه باکتری های کپسول دار تولید کند. در نتیجه، احتمال ابتلا به عفونت های کشنده و خطرناک ایجاد شده توسط این میکروارگانیسم ها، بسیار بالا می رود. در واقع، هدف از IVIG درمانی، جلوگیری از ابتلا به همین عفونت هاست. از آن جا که ممکن است بیماران مبتلا به XHIGM به عفونت های تهدیدکننده زندگی از قبیل PCP دچار شوند، در اولین سال های زندگی فرد بیمار با به کارگیری به موقع IVIG و پیشگیری از PCP می توان میزان گسترش بیماری و نیز میزان مرگ و میر را به طور قابل ملاحظه ای کاهش داد. یعنی اگر ایمونوگلوبین درمانی به موقع آغاز و مقادیر مناسب با تکرار کافی به کار برده شود، می توان چرخه عفونت های عودکننده و آسیب ریوی پیشرونده را متوقف نمود. اگر در مورد عفونت های شدید، IVIG درمانی به موقع شروع شده باشد، دیگر نیازی به بستری کردن بیمار وجود ندارد. هر چند انجام ایمونیزاسیون رایج دوران کودکی می تواند کاملاً بی خطر صورت پذیرد، اما نیاز به IVIG درمانی را برطرف نمی کند. (۳۳،۳۶،۳۸)

باید توجه داشت علی رغم این که، IVIG درمانی میزان بروز عفونت های شدید و عفونت های دستگاه تنفسی تحتانی را به طور قابل ملاحظه ای کاهش می دهد، ولی در میزان بروز عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی و نیز عفونت های سایر دستگاه های بدن تغییری ایجاد نمی کند. هم چنین، IVIG درمانی روند

بالینی نوتروپنی، اسهال مزمن، کلانژیت مزمن، هیپاتیت و سایر بیماری های خودایمنی را تغییر نمی دهد، (۴۱-۳۹). ممکن است به دنبال IVIG درمانی یکسری واکنش های ناخواسته و نامساعد نیز رخ دهد. واکنش هایی که با IVIG درمانی ناسازگار هستند، شامل واکنش های غیرآنافیلاکسی و واکنش های آنافیلاکسی و یکسری واکنش های دیگر می باشد که در ادامه به آن ها اشاره می گردد.

**واکنش های غیرآنافیلاکسی:** واکنش های غیرآنافیلاکسی رایج ترین واکنش هایی هستند که در برابر IVIG رخ می دهند و اغلب ۳۰ دقیقه پس از تزریق IVIG، اثرات خود را به صورت کمر درد، تهوع و استفراغ، لرز و درجه حرارت پایین بدن نشان می دهند. سردرد، تب و لرز، سرخ شدگی، تنگی قفسه سینه، تنگی نفس، تهوع، درد عضلانی و خستگی ممکن است پس از پایان تزریق شروع شده و به مدت چندین ساعت ادامه یابند. کند کردن سرعت تزریق یا ایجاد وقفه به مدت چند دقیقه ضمن تزریق، می تواند از اغلب این واکنش ها جلوگیری نماید. (۴۳،۴۲)

اگر IVIG درمانی برای اولین بار اعمال می شود و یا به دلیل اعمال این روش در دفعات قبلی یک بریدگی در بدن فرد ایجاد شده است، بایستی قبل از شروع، عفونت هایی را که از قبل وجود داشته اند، برطرف یا درمان کرد تا خطر بروز واکنش های غیرآنافیلاکسی کاهش یابد. هم چنین، برای شروع بایستی از نصف میزان دوز محاسبه شده IVIG استفاده کرد. دوز معین شده را پس از دو هفته، یک بار دیگر به بیمار می دهند و پس از آن برنامه تزریق را به هر سه یا چهار هفته یک بار تغییر می دهند. علاوه بر این، ممکن است جهت فرو نشاندن واکنش های ناسازگار، قبل از اعمال IVIG از ضد تب ها، دیفن هیدرامین و یا کورتیکواستروئیدها استفاده گردد. (۴۵،۴۴)

واکنش هایی که در دُرهای بالای IVIG و به خاطر مقادیر بیش از حد حجم مایع، نمک و پروتئین ها القا می شوند، ممکن است در بیمارانی که مشکلات قلبی-عروقی دارند، مسئله ساز باشد. این بیماران بایستی به هنگام تزریق و پس از تزریق به دقت مورد

غیر فعال سازی عوامل ویروسی با استفاده از حرارت خشک، پاستوریزاسیون، قرار دادن در pH پایین، پرتوگیری با زدای حلال و یا توسط تیمار با کپروآت(هر نوع نمک یا استراسید کاپروئیک یا اسید هگزانوئیک) عملی می گردد. جهت کاهش میزان انتقال عوامل ویروسی فاقد پوشش، بایستی عمل زدایش عوامل ویروسی نیز صورت گیرد که این فرایند شامل رسوب، کروماتوگرافی و فیلتراسیون از نوع نانوفیلتراسیون می باشد. امروزه جهت کاهش پتانسیل آلودگی پاتوژن ها کل پلاسمای مورد استفاده برای تولید، در سطوح مختلف تست شده و مجدداً با مارکهای ویروسی و تکنولوژی اسیدنوکلیک (NAT) کنترل و بررسی می گردد.(۵۴)

با دسترسی به انواع فرایندهای غیر فعال سازی و زدایش عوامل ویروسی، تقریباً ویروس های بزرگی از قبیل ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) و ویروس هپاتیت B و C به سهولت غیرفعال می گردند و می توان به طور مؤثری آن را برطرف کرد. تا به حال، هیچ موردی از ابتلا به عفونت HIV که ناشی از IVIG درمانی باشد، گزارش نشده است. چرا که رترو ویروس ها از طریق رسوب با اتانول سرد به آسانی غیرفعال می شوند.(۵۵،۵۶)

**ارتباط IVIG درمانی با نارسایی های کلیوی**  
**مزمّن و حاد:** نارسایی های کلیوی مزمّن و حاد اغلب در بیمارانی که از بیماری های کلیوی رنج می برند و فرآورده های IVIG حاوی سوکروز دریافت می کنند، گزارش شده است. ممکن است مصرف فرآورده های IVIG با عدم عملکرد کلیوی، از کار افتادگی حاد کلیوی، نفروز اسمتیک و مرگ بیمار همراه شود. در واقع، فرآورده های حاوی سوکروز(به عنوان یک پایدار کننده) میزان نامتعادلی و قابل توجهی از کل تعداد موارد از کار افتادگی کلیه را سبب می شوند.(۵۷-۵۹).  
 به همین دلیل، بررسی میزان نیتروژن اوره (BUN) و کراتینین، قبل از شروع معالجه و پیش از هر بار تزریق IVIG ضروری می باشد. به طوری که اگر عملکرد کلیه ها بدتر شده باشد، بایستی تزریق را متوقف نمود.  
**SCIG درمانی:** معمولاً SCIG درمانی در بیمارانی به کار برده می شود که دسترسی به سیاهرگ آن ها

بررسی و ارزیابی قرار گیرند و اگر لازم باشد مُدر یا میزآورها(افزاینده دفع ادرار یا مقدار ادرار) در مورد آن ها تجویز گردد.(۴۶)

واکنش های آنافیلاکسی: در بیمارانی که نقص IgA انتخابی (SIgAD) دارند یا به نقص ایمنی متغیر رایج با IgA غیرقابل شناسایی مبتلا هستند، افزایش IgA سرمی(از طریق تزریق آن و...) باعث تولید آنتی بادی هایی از نوع IgE علیه IgA می شود که این حالت ممکن است در این بیماران طی تزریقات بعدی IVIG، به بروز واکنش های آنافیلاکسی منجر گردد. بنا بر این، در بیمارانی که میزان IgA آن ها قابل تعیین نیست، ضمن اعمال IVIG، بایستی نهایت احتیاط لازم را به جا آورد. با این حال، در بیماران مبتلا به XHIGM تولید آنتی بادی های IgE علیه IgA به خاطر نقص در فرایند تبدیل کلاسی (CSR) بسیار نادر می باشد.(۵۱-۴۷)

**سایر واکنش ها:** واکنش های دیگری نیز در برابر IVIG رخ می دهند که بسیار نادر می باشند. این واکنش ها شامل منژیت غیرچرکی، برون ریزی لنفوسیتی پرده جنب شش، ترومبومبولیسم و همولیز ایمنولوژیکی می باشند.(۵۲). از علل و عوامل یک چنین وقایع ناسازگار و اختلال هایی می توان به هیپراسمولاریته، وجود فاکتور XI فعال شده و غلظت بالای سدیم اشاره کرد. علاوه بر این، مننگوآنسفالیت پیشرونده که توسط آنترو ویروس ها ایجاد می شود و آنسفالوپاتی زوال آور که اتیولوژی عفونی ناشناخته ای دارد، در مبتلایان به XHIGM گزارش شده اند که حتی دُزهای بسیار بالای IVIG نیز از گسترش پسرقت نورولوژیکی جلوگیری به عمل نمی آورد.

**انتقال عوامل عفونی از طریق IVIG درمانی:**  
 امکان انتقال پاتوژن ها از طریق IVIG را نمی توان به طور کامل انکار کرد. در سال ۱۹۹۳ و ۱۹۹۴ ابتلا به ویروس هپاتیت C در دریافت کنندگان یکی از دو نوع فرآورده IVIG گزارش شد که به هنگام تولید تحت فرایند غیر فعال سازی عوامل ویروسی قرار نگرفته بود. امروزه همه انواع فرآورده های IVIG ضمن تولید تحت فرایندهای غیر فعال سازی و زدایش عوامل ویروسی قرار می گیرند.(۵۳)

بسیار مشکل بوده و یا IVIG درمانی اثرات جانبی جدی را در آن ها به همراه دارد. ویواگلوبین، اولین فرآورده SCIG می باشد که در ایالات متحده آمریکا جهت پیشگیری از ابتلا به عفونت های جدی در مورد بیماران مبتلا به بیماری های نقص ایمنی اولیه تأیید و توصیه شد. (۶۳-۶۰)

در روش SCIG، ایمونوگلوبولین هفته ای یک بار توسط یک پمپ تزریق به بیماران داده می شود. بنا بر این، بیماران خود می توانند در خانه تزریق را انجام دهند، (۶۴). روش SCIG در مقایسه با تزریق های درون سیاهرگی، با خطر واکنش های تزریقی اندکی همراه بوده و از طرف بیمارانی که در خانه مورد معالجه قرار می گیرند به خوبی پذیرفته شده است. هم چنین، بیمارانی که قبلاً در برابر تزریق های IVIG واکنش های شدید از خود نشان می دهند به SCIG با فرآورده های یکسان حساسیت چندان زیادی ندارند. (۶۵،۶۶)

با این حال، در آزمایشات بالینی، اغلب در محل تزریق SCIG، واکنش های ناسازگار از قبیل؛ آماس معتدل یا ملایم، سرخی و خارش، ایجاد جوش، تب، سردرد، گلو درد، حالت تهوع و نارسایی های GI مشاهده شده است. ولی تاکنون هیچ گونه واکنش موضعی دیده نشده است. در واقع، این واکنش ها پس از تزریق های مکرر، رو به کاهش می گذارند. مانند همه فرآورده های Ig، ویواگلوبین برای بیمارانی که قبلاً در برابر فرآورده های Ig پاسخ های سیستمیک شدید و پاسخ آنافیلاکسی از خود نشان داده اند و هم چنین، برای بیمارانی که نقص IgA انتخابی دارند و علیه IgA آنتی بادی تولید می کنند، خطرناک می باشد. علاوه بر این، از آن جایی که ویواگلوبین از پلاسمای انسانی گرفته می شود، مانند سایر فرآورده های پلاسمایی نمی توان خطر انتقال عوامل عفونت زا مانند ویروس ها و عوامل (از لحاظ نظری CJD) را کاهش داد. (۶۷،۶۸)

آنتی بیوتیک ها و عوامل ضد میکروبی: در بیماران مبتلا به XHIGM، مراقبت های پزشکی بایستی بیشتر به پیشگیری و درمان عفونت ها متمرکز شود. در ابتدا عفونت ها بایستی با دوز کاملی از عوامل ضد میکروبی اختصاصی پاتوژن ها تحت مداوا قرار گیرند. تا جایی که امکان دارد بایستی از آنتی بیوتیک های

پیشگیری کننده اجتناب کرد. چرا که این آنتی بیوتیک ها خطر ابتلا به عفونت های قارچی و عفونت هایی که توسط ارگانسیم های مقاوم به دارو ایجاد می شوند، را افزایش می دهند. (۶۹)

نوزادان و کودکان مبتلا به XHIGM طی دو سال اول حیات در خطر بالایی از گسترش PCP قرار دارند. بنا بر این، جهت پیشگیری از PCP، بایستی بلافاصله پس از تشخیص XHIGM از آنتی بیوتیکی موسوم به باکتریم استفاده کرد. آنتی بیوتیک باکتریم که تری متوپریم-سولفامتوگزازول نیز نامیده می شود از راه دهان به صورت رژیم خوراکی و یا به روش درون سیاهرگی و یا استنشاق درمانی به بیماران مبتلا به XHIGM داده می شود. (۷۰،۷۱)

استفاده از عوامل ضد ویروسی ممکن است در مورد برخی از بیماران که به عفونت های شدید یا مقاوم ویروسی دچار هستند، سودمند واقع شود. نباید به بیماران مبتلا به XHIGM واکسن ویروسی زنده از قبیل؛ MMR و یا واکسن خوراکی فلج اطفال داد. زیرا، حتی با وجود احتمال بسیار کم، ممکن است این افراد به عفونت های ویروسی ناشی از واکسن، مبتلا شوند.

**سایر روش های درمان:** نوتروپنی مزمن با نوپژن (نام تجاری فیلگراستیم یا فاکتور نوترکیب گرانولوسیتی تحریک کننده کلنی (G-CSF) است) درمان می شود. در واقع، این فاکتور بدن را تحریک می کند تا نوتروفیل های بیشتری تولید کند. (۷۲،۷۳)

معالجه نارسایی های خودایمنی که در ارتباط با XHIGM می باشند، مستلزم استفاده مدیرانه از سرکوب گرهای ایمنی از قبیل پرونیزون می باشد که مناسب با نوع تشخیص در افراد و در نواحی اختصاصی انجام می گیرد.

بیماری های کبدی از قبیل سیروز و بیماری کبدی وابسته به هیپاتیت، از کار افتادگی احتمالی کبد، کلانژیت، آدنوکارسینوم های کبدی و صفراوی و سرطان های دستگاه گوارشی، کنترل نشانگان XHIGM را در مبتلایان بالای ۱۰ سال با مشکلات جدی روبرو می سازند، برخی از مبتلایان که در مرحله پایانی کلانژیت اسکروز کننده هستند، با پیوند ارتوتروپیک کبدی که با پیوند آلورنی مغز استخوان نیز

بسیار ارتباط دارد، به طور موفقیت آمیزی درمان شده اند. (۲۳)

ممکن است بیماران مبتلا به XHIGM جهت درمان سینوزیت مزمن، تحت عمل جراحی اندوسکوپی سینوسی قرار گیرند. برای برطرف کردن عفونت یا بدخیمی بایستی از غده های لنفی که به سرعت در حال بزرگ شدن هستند نمونه های بیوپسی گرفته شود.

تغذیه مناسب مسئله ای است که در تمام دوران زندگی فرد بیمار مبتلا به نشانگان XHIGM بایستی به آن توجه کافی شود. چرا که احتمال سوء تغذیه و از دست رفتن آب بدن به خاطر اسهال مزمن ناشی شده از عفونت های دستگاه گوارشی وجود دارد. به هنگام رخدادهای اسهال شدید، یک تغذیه مناسب تر نیز تجویز می شود و در موارد بسیار شدید ممکن است کودک به تغذیه خارج روده ای نیز احتیاج داشته باشد. به عنوان مثال، بیمارانی که از بیماری های روده ای رنج می برند به یک رژیم غذایی بنیادی نیاز دارند که تغذیه به صورت خارج روده ای انجام می گیرد.

آن دسته از بیماران مبتلا به XHIGM که از بیماری های ریوی مزمن رنج می برند انرژی بسیار زیادی مصرف می کنند. بنا بر این، این بیماران به یک رژیم غذایی با کالری بسیار بالا نیازمند هستند. تحرک و ورزش منظم نیز به بیماران مبتلا به XHIGM توصیه می شود.

#### روش های درمانی تحت بررسی

لیگاند CD40 نوترکیب: محققان دریافته اند که تزریق لیگاندهای CD40 (CD40L) نوترکیب یا آنتی بادی های منوکلونال علیه CD40 به موش های بیمار، توانایی آن ها را برای تولید آنتی بادی های IgG، IgE و IgA بالا می برد. (۷۴،۷۵). از اوایل سال ۲۰۰۵،

مؤسسات ملی سلامتی (NIH) به دنبال ارزیابی میزان مؤثر بودن این روش در انسان هستند. با این حال،

واسترنگ و همکاران مشاهده کردند که لیگاند CD40 نوترکیب در موش های scid نمی تواند بار عفونت پنوموسیستیس کارینی ای را کاهش دهد. (۳۵)

**ژن درمانی:** محققان در حال بررسی امکان درمان نشانگان هایپر IgM به روش ژن درمانی هستند. (۷۶،۷۷). گزارشی که در سال ۲۰۰۴ منتشر شد نشان می دهد که ژن درمانی در مورد نشانگان XHIGM مشکلات و مسائل به مراتب بیشتری نسبت به آن چه تصور می شود، خواهد داشت و زمان بیشتری لازم است تا پیشرفت های اساسی در این زمینه صورت گیرد.

**IFN $\gamma$  درمانی:** دانشمندان معتقدند که می توان با استفاده از IFN $\gamma$  درمانی، در بیماران مبتلا به XHIGM، پاسخ سلول های Th1/Th2 را بهبود بخشید. مطالعات انجام گرفته بر روی بیماران مبتلا به بیماری گرانولوماتوز مزمن مشخص کرده که IFN $\gamma$  اثر جانبی اندکی داشته و می تواند در بهبود پاسخ های دفاعی میزبان مؤثر واقع شود. (۷۸)

#### بحث و نتیجه گیری

استفاده از پیوند مغز استخوان یا پیوند آلورنی سلول های خون ساز و نیز پیوند سلول های بنیادی خون بندناف می تواند در درمان نشانگان XHIGM و پیشگیری از عفونت ها و عوارض آن مؤثر واقع شود. برای کنترل بیماری و پیشگیری از بروز عفونت های فرصت طلب، اسهال، نوتروپنی و... بایستی از آنتی بادی درمانی (به صورت IVIG و SCIG درمانی)، عوامل ضد میکروبی و آنتی بیوتیک های خاص استفاده کرد. استفاده از ژن درمانی، مولکول های نوترکیب CD40L و سایتوکاین درمانی نیز می تواند در آینده ای نه چندان دور برای کنترل افراد مبتلا به XHIGM نویدبخش باشد. در نهایت، بهتر است در خانواده هایی که سابقه ابتلا به نقایص ایمنی اولیه وجود دارد، حتماً قبل از تولد نوزاد آزمایشات ژنتیکی انجام گیرد.

### References

- 1-Korthauer U, Graf D, Mages HW, Briere F, Padayachee M, Malcolm S, et al. Defective expression of T-cell CD40 ligand causes X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 1993;361:539-41.
- 2-Ghaedi K, Roghanian R, Mahmoudian E, Khalilnezhad A. Molecular and Clinical Aspects of X-linked Immunodeficiency with Hyper-IgM Syndrome. *Gen Milenn* 2010;8:2084-94.
- 3-Etzioni A, Ochs HD. The hyper IgM syndrome-an evolving story. *Pediatr Res* 2004;56:519-25.
- 4-Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, Al-Ghonaum A, Soresina AR, Loubser M, et al. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12614-9.
- 5-Kwan SP, Kunkel L, Bruns G, Wedgwood RJ, Latt S, Rosen FS. Mapping of the X-linked agammaglobulinemia locus by use of restriction fragment-length polymorphism. *J Clin Invest* 1986;77:649-52.
- 6-Malhotra RK, Li W. Poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma associated with X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:847-50.
- 7-Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A, Tovo P, Bordigoni P, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997;131:47-54.
- 8-Gallerani I, Innocenti DD, Coronella G, Berti S, Amato L, Moretti S, et al. Cutaneous sarcoid-like granulomas in a patient with X-linked hyper-IgM syndrome. *Pediatr Dermatol* 2004;21:39-43.
- 9-Hayward AR, Levy J, Facchetti F, Notarangelo L, Ochs HD, Etzioni A, et al. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *J Immunol* 1997;158:977-83.
- 10-Montella S, Maglione M, Giardino G, Di Giorgio A, Palamaro L, Mirra V, et al. Hyper IgM syndrome presenting as chronic suppurative lung disease. *Ital J Pediatr* 2012;38:45.
- 11-Lougaris V, Badolato R, Ferrari S, Plebani A. Hyper immunoglobulin M syndrome due to CD40 deficiency: clinical, molecular, and immunological features. *Immunol Rev* 2005;203:48-66.
- 12-Notarangelo LD, Hayward AR. X-linked immunodeficiency with hyper-IgM (XHIM). *Clin Exp Immunol* 2000;120:399-405.
- 13-Shimadzu M, Nunoi H, Terasaki H, Ninomiya R, Iwata M, Kanegasaka S, et al. Structural organization of the gene for CD40 ligand: molecular analysis for diagnosis of X-linked hyper-IgM syndrome. *Biochim Biophys Acta* 1995;1260:67-72.
- 14-Erdos M, Alapi K, Marodi L. Retrospective diagnosis of X-linked hyper-IgM syndrome in a family with multiple deaths of affected males. *Haematologica* 2007;92:281-2.
- 15-Gilmour KC, Walshe D, Heath S, Monaghan G, Loughlin S, Lester T, et al. Immunological and genetic analysis of 65 patients with a clinical suspicion of X linked hyper-IgM. *Mol Pathol* 2003;56:256-62.
- 16-Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:373-84.
- 17-An Y, Xiao J, Jiang L, Yang X, Yu J, Zhao X. Clinical and molecular characterization of X-linked hyper-IgM syndrome patients in China. *Scand J Immunol* 2010;72:50-6.
- 18-Khawaja K, Gennery AR, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Bone marrow transplantation for CD40 ligand deficiency: a single centre experience. *Arch Dis Child* 2001;84:508-11.
- 19-Thomas C, de Saint Basile G, Le Deist F, Theophile D, Benkerrou M, Haddad E, et al. Brief report: correction of X-linked hyper-IgM syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:426-9.
- 20-Antoine C, Muller S, Cant A, Cavazana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-60.
- 21-Tomizawa D, Imai K, Ito S, Kajiwara M, Minegishi Y, Nagasawa M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for seven children with X-linked hyper-IgM syndrome: a single center experience. *Am J Hematol* 2004;76:33-9.



- 22-Tsuji Y, Imai K, Kajiwara M, Aoki Y, Isoda T, Tomizawa D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for 30 patients with primary immunodeficiency diseases: 20 years experience of a single team. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:469-77.
- 23-Hadzic N, Pagliuca A, Rela M, Portmann B, Jones A, Veys P, et al. Correction of the hyper-IgM syndrome after liver and bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 2000;342:320-4.
- 24-Janic D, Radlovic N, Dokmanovic L, Krstovski N, Lekovic Z, Jankovic S, et al. [Hyper-IgM syndrome in a boy with recurrent pneumonia and hepatosplenomegaly]. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137:81-5.
- 25-Sun H, Therapondos G, Lipton J, Gupta V. Tolerance to liver allograft after allogeneic hematopoietic cell transplantation for severe aplastic anemia from the same HLA-matched sibling donor. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1128-30.
- 26-Fish JD, Duerst RE, Gelfand EW, Orange JS, Bunin N. Challenges in the use of all-ogeneic hematopoietic SCT for ectodermal dysplasia with immune deficiency. *Bone Marrow Transplantation* 2009;43:217-21.
- 27-Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, Logan BR, King RJ, Rizzo JD, et al. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2009;113:3604-11.
- 28-Petrovic A, Dorsey M, Miotke J, Shepherd C, Day N. Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with primary immunodeficiency diseases at All Children's Hospital/University of South Florida. *Immunol Res* 2009;44:169-78.
- 29-Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. *Blood* 2008;112:4318-27.
- 30-Chao YH, Wu HP, Chan CK, Tsai C, Peng CT, Wu KH. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for hematopoietic stem cell transplantation. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:759503.
- 31-Dimicoli S, Bensoussan D, Latger-Canard V, Straczek J, Antunes L, Mainard L, et al. Complete recovery from *Cryptosporidium parvum* infection with gastroenteritis and sclerosing cholangitis after successful bone marrow transplantation in two brothers with X-linked hyper-IgM syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:733-7.
- 32-Gustafson R, Gardulf A, Hansen S, Leibl H, Engl W, Linden M, et al. Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol* 2008;152:274-9.
- 33-Kaveri SV, Maddur MS, Hegde P, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy. *Clin Exp Immunol* 2011;164:2-5.
- 34-Luthardt T. [Intravenous immunoglobulin administration for antibody deficiency (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1980;105:993-7.
- 35-Vestereng VH, Kovacs JA. Recombinant CD40 ligand administration does not decrease intensity of *Pneumocystis carinii* infection in scid mice. *J Eukaryot Microbiol* 2001;Suppl:153S-4S.
- 36-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;109:1001-4.
- 37-Lemieux R, Bazin R, Neron S. Therapeutic intravenous immunoglobulins. *Mol Immunol* 2005;42:839-48.
- 38-Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354-60.
- 39-Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol Res* 2006;117:525-53.
- 40-Tha-In T, Bayry J, Metselaar H, Kaveri S, Kwekkeboom J. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. *Trends Immunol* 2008;29:

- 608-15.
- 41-Beaute J, Levy P, Millet V, Debre M, Dudoit Y, Le Mignot L, et al. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol* 2010;160:240-5.
- 42-Aghamohammadi A, Farhoudi A, Nikzad M, Moin M, Pourpak Z, Rezaei N, et al. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:60-4.
- 43-Bagdasarian A, Tonetta S, Harel W, et al. IVIG adverse reactions: potential role of cytokines and vasoactive substances. *Vox Sang* 1998;74:74-82.
- 44-Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus lowdose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1:1075-83.
- 45-Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohardsky BH. High vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 1992;146:335-9.
- 46-Bjorkander J, Wadsworth C, Hanson LA. 1040 prophylactic infusions with an unmodified intravenous immunoglobulin product causing few side effects in patients with antibody deficiency syndromes. *Infection* 1985;13:102-10.
- 47-Imai K, Catalan N, Plebani A, Marodi L, Sanal O, Kumaki S, et al. Hyper-IgM syndrome type 4 with a B lymphocyte-intrinsic selective deficiency in Ig class-switch recombination. *J Clin Invest* 2003;112:136-42.
- 48-Gustafson R, Gardulf A, Granert C, et al. Prophylactic therapy for selective IgA deficiency. *Lancet* 1997;350:865-9.
- 49-Roohi R, Aghamohammadi A, Shokri F. Association between anti-IgA antibody and development of adverse reaction in immunodeficient patients under immunoglobulin therapy. *Iran J Med Sci* 2001;26:90-4.
- 50-Frankel SJ, Polmar SH, Grumet FC. Anti-IgA antibody associated reactions to intravenous gammaglobulin in a patient who tolerated intramuscular gammaglobulin. *Ann Allergy* 1986;56:436-9.
- 51-Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions following gammaglobulin administration in patients with hypogammaglobulinaemia. *N Engl J Med* 1986;314:560-4.
- 52-Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, Klapper E, Villicana R, Peng A, et al. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1993-7.
- 53-Ballow M. Intravenous immunoglobulins: clinical experience and viral safety. *J Am Pharm Assoc* 2002;42:449-59.
- 54-Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang* 2010;98:12-28.
- 55-Ballow M. Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events. *Immunol Res* 2007;38:122-32.
- 56-Buchacher A, Iberer G. Purification of intravenous immunoglobulin G from human plasma--aspects of yield and virus safety. *Biotechnol J* 2006;1:148-63.
- 57-Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy United States, 1985-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:518-21.
- 58-Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993;50:137-9.
- 59-Barton JC, Herrera GA, Galla JH, Bertoli LF, Work J, Koopman WJ. Acute cryoglobulinemic renal failure after intravenous infusion of gamma globulin. *Am J Med* 1987;82:624-9.
- 60-Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000;20:94-100.
- 61-Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *Biodrugs* 2007;21:105-16.
- 62-Hansen S, Gustafson R, Smith CIE, et al. Subcutaneous IgG infusions in patients with primary antibody deficiencies: decreased time of delivery with maintained safety. *Clin Immunol* 2002;104:237-41.
- 63-Borte M, Quinti I, Soresina A, Fernandez-Cruz E, Ritchie B, Schmidt DS, et al. Efficacy and safety of subcutaneous vivaglobin(R) replacement therapy in previously untreated patients with primary immuno-

- deficiency: a prospective, multicenter study. *J Clin Immunol* 2011;31:952-61.
- 64-Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996;98:1127-31.
- 65-Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, et al. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006;26:265-73.
- 66-Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies-a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006;26:177-85.
- 67-Nicolay U, Kiessling P, Berger M, et al. Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiencies in North America receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol* 2006;26:65-72.
- 68-Gardulf A, Borte M, Ochs HD, et al. Prognostic factors for healthrelated quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol* 2007;126:81-8.
- 69-Hicks P, Zwiener RJ, Squires J, Savell V. Azithromycin therapy for *Cryptosporidium parvum* infection in four children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996;129:297-300.
- 70-Goldie SJ, Kaplan JE, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Seage GR, et al. Prophylaxis for human immunodeficiency virus-related *Pneumocystis carinii* pneumonia: using simulation modeling to inform clinical guidelines. *Arch Intern Med*. 2002;162:921-8.
- 71-Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, Stein A, Torres RA, Giffen CA, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis Carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis* 2001;184:992-7.
- 72-Rosado MM, Picchianti DA, Cascioli S, Ceccarelli S, Caporuscio S, D'Amelio R, et al. Hyper-IgM, neutropenia, mild infections and low response to polyclonal stimulation: hyper-IgM syndrome or common variable immunodeficiency? *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:983-91.
- 73-Henk HJ, Becker L, Tan H, Yu J, Kavati A, Naeim A, et al. Comparative effectiveness of pegfilgrastim, filgrastim, and sargramostim prophylaxis for neutropenia-related hospitalization: two US retrospective claims analyses. *J Med Econ* 2013;16:160-8.
- 74-Gasca H, Gauchat JF, Aversa G, Van Vlasselaer P, de Vries JE. Anti-CD40 monoclonal antibodies or CD4<sup>+</sup> T cell clones and IL-4 induce IgG4 and IgE switching in purified human B cells via different signaling pathways. *J Immunol* 1991;147:8-13.
- 75-Mazzei GJ, Edgerton MD, Losberger C, Lecoanet-Henchoz S, Graber P, Durandy A, et al. Recombinant soluble trimeric CD40 ligand is biologically active. *J Biol Chem* 1995;270:7025-8.
- 76-Sacco MG, Ungari M, Cato EM, Villa A, Strina D, Notarangelo LD, et al. Lymphoid abnormalities in CD40 ligand transgenic mice suggest the need for tight regulation in gene therapy approaches to hyper immunoglobulin M(IgM) syndrome. *Cancer Gene Ther* 2000;7:1299-306.
- 77-Brown MP, Topham DJ, Sangster MY, Zhao J, Flynn KJ, Surman SL, et al. Thymic lymphoproliferative disease after successful correction of CD40 ligand deficiency by gene transfer in mice. *Nature Medicine* 1998;4:1253-60.
- 78-A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:509-16.



## X-linked Hyper-IgM Syndrome: Control and Treatment

Khalilnezhad A<sup>1</sup>, Mahmoudian E<sup>2</sup>, Khalilnezhad A<sup>3</sup>, Roghanian R<sup>4</sup>, Etedali A<sup>5</sup>, Vafaei R\*<sup>6</sup>,  
Hoseinzadeh M<sup>7</sup>

(Received: 1 Jun. 2013 Accepted: 2 Oct. 2013)

### Abstract

X-linked hyper-IgM syndrome (XHIGM) is a congenital immunodeficiency in which the immune system cannot produce different classes of immunoglobulins other than IgM. Therefore, the patients are susceptible to many disorders, infectious diseases and malignancies. Bone marrow or allogeneic hematopoietic cell source blood stem cells transplantation are the two accepted therapeutic approaches to treat patients with XHIGM. In addition, various numbers of interventions including IVIG

and SCIG therapy, antimicrobial agents and etcare used to control and prevent the XHIGM-related diseases and conditions. In the present manuscript, we review all of these approaches.

*Keywords:* anaphylaxis, antibody therapy, bone marrow transplantation, primary immunodeficiency, stem cell transplantation

1. Students' Research Committee, Medical School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
  2. Dept of Cellular & Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran
  3. School of Public Health, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
  4. Dept of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
  5. Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
  6. Proteomics Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
  7. Dept of Immunology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
- \*(corresponding author)

***Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences***