

مروری بر بیماری‌های نقص ایمنی اولیه همراه با تظاهرات پوستی

عباس خلیلی^{۱*}

مقاله مروری

مقدمه: نقایص ایمنی اولیه اختلالات نادره‌تر و ژنی هستند که در آن یک یا چند جز سیستم ایمنی، فاقد عملکرد می‌باشد یا عملکرد نامناسبی دارد. علایم بیماری در این افراد بسته به نوع نقص ایمنی بسیار متغیر می‌باشد. اکثریت این افراد با توجه به نوع اختلالی که دارند مبتلا به انواع عفونت‌ها با جرم‌های متنوع خواهند شد. در این بیماران یکی از مهم‌ترین و شایع‌ترین علایم، تظاهرات پوستی هست که در بسیاری از موارد به تشخیص بیماری کمک می‌کند. علایم پوستی می‌تواند شامل تظاهرات عفونی- التهابی- اتوایمیونیتی- آلرژیک و بدخیمی‌ها باشد. در برخی موارد درگیری پوستی می‌تواند تظاهر اولیه بیماری نقص ایمنی باشد و لذا شناخت ارتباط بین نوع نقص ایمنی اولیه با نوع گرفتاری پوست در تشخیص بیماری بسیار اهمیت دارد. اکثریت بیماری‌های پوستی در نقایص ایمنی اولیه پاتوگنومونیک نیستند و در سایر بیماری‌ها با سطح ایمنی نرمال نیز ممکن است مشاهده شوند. اما یافته‌های پوستی متعددی وجود دارند که به قدری مشخصه بیماری نقص ایمنی است که بررسی سیستم ایمنی را الزامی می‌کند.

نتیجه‌گیری: پوست ارگانی است که در جریان بسیاری از بیماری‌ها از جمله نقایص ایمنی اولیه ممکن است درگیر شود. گاهی از اوقات پوست اولین ارگان درگیر در نقایص ایمنی می‌باشد. لذا شناخت تظاهرات پوستی در این بیماران یکی از مهم‌ترین فاکتورهای تشخیص زودهنگام این افراد به حساب می‌آید.

واژه‌های کلیدی: نقص ایمنی اولیه، تظاهرات پوستی، بیماری عفونی پوست

ارجاع: خلیلی عباس. مروری بر بیماری‌های نقص ایمنی اولیه همراه با تظاهرات پوستی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۰؛ ۲۹(۱۰): ۷۹-۴۱۶۴.

۱- بخش اطفال، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۳۵۳۸۲۰۳۳۳۱، پست الکترونیکی: abbas_khalili_30@yahoo.com، صندوق پستی: ۸۹۱۶۱۷۷۴۳۱

اول زندگی علایم بالینی در نوزاد ایجاد کنند. میزان بروز بیماری بین ۱ به ۴۰۰۰۰ تا ۱ به ۷۵۰۰۰ متغیر است (۷). بیماران مبتلا به SCID مستعد عفونت‌های شدید و فرصت‌طلبی هستند که در ارگان‌های مختلفی از جمله پوست ممکن است بروز کنند. در مطالعه‌ای که توسط آقای Emilia Cirillo و همکاران در ایتالیا انجام شد نشان دادند که شایع‌ترین تغییرات درماتولوژیک، اگزما به میزان ۲۴٪ بود. از بین این افراد ۴٪ درماتیت لوکالیزه‌ای که براحتی به درمان پاسخ می‌داد، ۹٪ درماتیت منتشر متوسط داشتند و ۱۲٪ اریترودرمی منتشر مقاوم به درمان گزارش شد. سایر اختلالات پوستی نادرتر، آلپسی و دیستروفی پوست بود (۸). در مطالعه دیگری که توسط Jahnavi Aluri و همکاران روی ۵۷ بیمار SCID انجام شد راش اریتماتودر ۲۹٪ بیماران مشاهده شد (۹). سندرم ommen نوعی نقص ایمنی شدید ترکیبی است که تظاهرات بالینی آن نیز در اوایل نوزادی بروز می‌کند. این بیماران لنف نوده‌های بزرگ همراه با هیپوتواسپینومگالی واریتم ژنرالیزه دارند که می‌تواند باعث آلپسی و از دست دادن ابروها و پلک‌ها شوند. از دست رفتن شدید پروتئین از طریق پوست و دستگاه گوارش باعث ادم شدید و اختلالات متابولیک در بیمار می‌شود (۱۱-۱۰-۴-۲). در موارد نادری از بیماری علایم پوستی شبیه ایکتیوزیس-هیستوسیتوزیس و درماتیت اتوپیک می‌باشد (۱۳-۱۱). از دیگر اختلالاتی که در بیماران مبتلا به بیماری SCID گزارش شده وجود T cell های مادری در جریان خون نوزاد است که در طی مراحل prenatal و perinatal اتفاق می‌افتد. عدم شناسایی سلول‌های بیگانه مادر توسط نوزاد دچار نقص ایمنی، باعث maternal T cell engraftment می‌شود و گاهی در بیمار، GVHD (Graftversus host disease) ایجاد می‌کند که یکی از علایم شایع آن درگیری پوستی به صورت راش‌های اگزما توییدی مزمن و درماتیت‌های اکسفولیاتیو شدید همراه با اریترودرمی است که گاهی با سندرم ommen غیرقابل افتراق می‌شوند (۱۴). از دیگر علایم شایع پوستی در بیماران مبتلا به SCID درگیری پوست ناشی از عفونت‌های باکتریایی-ویروسی و قارچی می‌باشد.

مقدمه

نقایص ایمنی اولیه اختلالات نادره‌تر و ژنی هستند که در آن یک یا چند جز سیستم ایمنی، فاقد عملکرد است یا عملکرد نامناسبی دارند. علایم بیماری در این افراد بسته به نوع نقص ایمنی بسیار متغیر می‌باشد. اکثریت این افراد با توجه به نوع اختلالی که دارند مبتلا به انواع عفونت‌ها با جرم‌های متنوع خواهند شد. در این بیماران یکی از مهم‌ترین و شایع‌ترین علایم تظاهرات پوستی هست که در بسیاری از موارد به تشخیص بیماری کمک می‌کند. علایم پوستی بیماران می‌تواند شامل تظاهرات عفونی-التهابی-اتوایمیونیتی-آلرژیک و بدخیمی‌ها باشد. (۳-۱) در برخی موارد درگیری پوستی می‌تواند تظاهر اولیه بیماری نقص ایمنی باشد و لذا شناخت ارتباط بین نوع نقص ایمنی اولیه با نوع گرفتاری پوست در تشخیص بیماری بسیار اهمیت دارد. اکثریت بیماری‌های پوستی در نقایص ایمنی اولیه پاتوگنومونیک نیستند و در سایر بیماری‌ها با سطح ایمنی نرمال نیز ممکن است مشاهده شوند. اما یافته‌های پوستی متعددی وجود دارند که به قدری مشخصه بیماری نقص ایمنی است که بررسی سیستم ایمنی را الزامی می‌کند (۴). مقاله مروری حاضر فرصتی را برای خواننده فراهم می‌کند تا با بروزترین مطالب در زمینه تظاهرات پوستی در بیماران مبتلا به نقایص ایمنی اولیه مهم و شایع آشنا شود.

نقایص ایمنی سلول‌وار ترکیبی (cellular and combined immunodeficiency) نقص ایمنی ترکیبی شدید (severe combined immunodeficiency)

بیماری severe combined immunodeficiency (SCID) شدیدترین فرم بیماری نقص ایمنی اولیه می‌باشد که نتیجه موتاسیون در ژن‌هایی است که در تکامل و عملکرد لنفوسیت‌ها دخالت دارند (۵). SCID شامل ۲۰ نوع سندرم مختلف است که ناشی از موتاسیون در ژن‌های گوناگونی است که باعث کمبود شدید در عملکرد و تعداد سلول‌های T و B می‌شود (۶). این اختلالات در سال اول تولد در صورت عدم درمان مناسب منجر به مرگ می‌شوند و می‌توانند در روزهای

IPEX به صورت شایع اگزمتیفرم، پسوریازیس‌فرم و ایکتیزیفرم می‌باشد و ممکن است اولین تظاهر بیماری باشد و با دیگر اختلالات التهابی پوست اشتباه گرفته شود. بنابراین بیماران با چنین علائم پوستی شدید و مقاوم به درمان‌های استروئیدی موضعی، پزشک را مجبور به انجام بیوپسی پوست می‌کند که اگر در هیستوپاتولوژی انفیلتراسیون لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک همراه با نکروز سلول‌های کراتینوسیت وجود داشت باید نقص ایمنی اولیه در بیمار مدنظر قرار گیرد (۲۰).

سندرم دی ژرژ (DiGeorge syndrome)

سندرم دی ژرژ یک اختلال مادرزادی است که در پوچ‌های حلقی سوم و چهارم نقص وجود دارد. در این سندرم درگیری در ارگان‌های قلبی، پاراتیروئید، و تیموس شایع است. بیماری‌های همراه این سندرم شامل همی‌زایگزوبیتی در کروموزوم ۲۲q۱۱ و ۱۰p13، CHARGE association (coloboma, heart defect, choanal atresia, growth or development retardation, genital hypoplasia, ear anomaly or deafness) می‌باشند. طیف اختلالات T cell در این افراد بسیار وسیع است. این بیماران ممکن است تعداد و عملکرد نرمال در T cell‌هایشان داشته باشند. اما گاهی ممکن است تعداد T cell‌ها پایین باشد یا عملکرد T cell به طور نسبی طبیعی باشد. در مواردی ممکن است تعداد آن‌ها هر دو مختل باشد که در این موارد اصطلاح complete DiGeorge syndrome به آن اطلاق می‌شود (۲۱). در کنار اختلالات آناتومیک و ایمونولوژیک، سندرم دی‌ژرژ می‌تواند همراه با تظاهرات پوستی باشد. یکی از آن‌ها بیماری‌های آلرژیک است که بر اساس مطالعه Kathleen E. Sullivan فرکانس اگزما در بیماران 22q11.2 del، ۱۵٪ گزارش شده است (۲۲). موارد نادری از اگزما و درگیری وسیع پوستی به صورت التهاب شدید و سیستمیک گزارش شده است که به اختلال عملکرد T_{reg} cell‌ها ارتباط دارد و باعث افزایش فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی می‌شود و ایجاد اگزمای شدید و اتوزینوفیلی می‌کند (۲۳). در بیماری‌هایی که تیموس وجود ندارد و یا هیپوپلاستیک است مثل سندروم دی‌ژرژ و

درگیری غدد لنفاوی ناحیه‌ای به دنبال واکسن BCG و یا انتشار آن در قسمت‌های دیگر پوست باعث ایجاد آبسه‌های سرد می‌شود. پورپورای فولمیننت می‌تواند نتیجه عفونت پوست با باکتری سودوموناس آئروژینوزا در جریان سپسیس باشد (۲). عفونت‌های مزمن موکوکوتانئوس کاندیدایزیس در بین بیماران SCID یافته ناشایعی نیست (۱۵). میزان کاندیدایزیس دهانی در برخی مطالعات تا ۲۱٪ در این بیماران گزارش شده است (۹).

• نقایص ایمنی ترکیبی با شدت متغیر

combined immunodeficiency with variable (NON-SCID)(severity)

FOXP3 deficiency

Foxp3 یک فاکتور نسخه برداری ۳۴۱ آمینو اسیدی است در T_{reg} cell‌ها که موتاسیون در این ژن باعث نقایص مادرزادی در تکامل و عملکرد T cell‌ها می‌شود و نهایتاً در انسان باعث بیماری immunodysregulation polyendocrinopathy X-linked syndrome (IPEX) می‌گردد (۱۷-۱۶). تظاهرات بالینی بیماری IPEX به صورت اگزمای شدید، اسهال آبکی، اندوکرینوپاتی (به طور شایع دیابت نوع ۱) می‌باشد. در systematic review که توسط Jae Hyon Park انجام شده از بین ۱۹۵ بیمار مبتلا به IPEX تظاهرات پوستی در ۶۲٪ گزارش شد. در این بیماران افرادی که دارای اگزما، اتوایمیون همولیتیک آنمیا، آلرژی غذایی بودند از میزان بقا بهتری برخوردار بودند (۱۸). بر اساس مطالعه M. Halabi-Tawil درماتیت آتوپیک، شایع‌ترین تظاهر پوستی گزارش شد که از ۱۰ بیمار مورد بررسی ۷ مورد درماتیت آتوپیک داشتند. ضایعات پوستی به صورت پلاک‌های اگزوداتیو اریتماتو منتشر و شدید بود و بیشتر در اندام تحتانی و تنه و صورت متمرکز بودند. ۲ بیمار اریترودرمی اکسفولیاتیو داشتند و ۳ بیمار ضایعات اریترواسکوموس با حدود مشخص در ناحیه تنه و اندام‌ها و پلاک‌های پسوریازیس‌فرم هایپرکراتوتیک در اسکالپ داشتند. دیگر علائم پوستی در این بیماران حملات inflammatory edema درنواحی لب و پری‌اوربیتال ناشی از آلرژی غذایی بودند (۱۹). به طور خلاصه درگیری پوستی در بیماران مبتلا به

مخچه‌ای، تلانژکتازی پوستی، شکنندگی کروموزومی با پرتوهای یونیزان و بدخیمی می‌باشد. تظاهرات نورولوژیک بیماران معمولاً در سنین نوپایی با آتاکسی پیشرونده به صورت اختلال در ایستادن و نشستن شروع می‌شود و نهایتاً در سنین نوجوانی مجبور به استفاده از ویلچر می‌شوند. تظاهر پوستی شایع در این بیماران تلانژکتازی می‌باشد که عمدتاً در سنین ۵ تا ۸ سالگی در مخاط چشم بیماران ظاهر می‌شود. هر چند عدم وجود تلانژکتازی در بیماران رد کننده بیماری نیست. تلانژکتازی در چشم تنها از لحاظ زیبایی اهمیت دارد و خونریزی و خارش در این ضایعات مشاهده نمی‌شود. اما گاهی با اختلالات آلرژیک و کونژکتیویت مزمن ممکن است اشتباه گرفته شوند. تلانژکتازی طبیعت پایداری دارد و با تغییرات آب و هوا و گذشت زمان تغییر نمی‌کند و روی بینایی افراد نیز اثری ندارد. این ضایعات ممکن است روی نواحی در معرض نور خورشید به خصوص پوست صورت و گوش‌ها هم دیده شوند (۳۱). تظاهر پوستی دیگر اما نادری که در بیماران آتاکسی تلانژکتازی ممکن است دیده شود گرانولوم‌های غیرعفونی پوستی است که گاهی ممکن است به صورت سیستمیک هم بروز پیدا کند. این گرانولوم‌های پوستی در زمینه نقص ایمنی ترکیبی در بیماری‌های دیگری مثل ویسکوت آلدریچ، CVID، Nijmegen breakage syndrome، RAG deficiency، Artemis deficiency، HLA class I deficiency، JAK3 deficiency و chronic granulomatous disease هم دیده می‌شود. تصور می‌شود علت این گرانولوم‌ها اختلال در سیستم تنظیمی سلول‌های B و T باشد (۳۲). سایر تظاهرات پوستی که ممکن است در بیماران مبتلا به آتاکسی تلانژکتازی دیده شود شامل ماکول‌های کافئولیت، ماکول‌های هیپو و هیپرپیگمانته، اگزما، آکانتوزیس نیگریکانس و موارد نادری آکنه‌های روزاسه مقاوم به درمان می‌باشد (۳۳).

کمبود *Dedicator of Cytokinesis 8 (DOCK8 deficiency)* یک نقص ایمنی ترکیبی نادر با توارث اتوزومال مغلوب است که خصوصیات بالینی گسترده‌ای دارد. جدای از تظاهرات مربوط به عفونت‌های مکرر، اتوایمیونیتی،

CHARGE گسترش memory T cell بدون پروسیسینگ در تیموس، باعث ایجاد سندروم اومن می‌شود که با راش‌های اگزما توید و درماتوزهای اکسفولیاتیو و اریترودرمی شدید همراه با ائوزینوفیلی مشخص می‌شوند (۲۵-۲۴-۱۳). عفونت‌های ویروسی و قارچی منتشر به خصوص کاندیدیازیس منتشر جلدی مخاطی از دیگر تظاهرات پوستی بیماران مبتلا به نقص ایمنی T cell از جمله سندرم دی‌ژرژ می‌باشد (۴)

سندرم ویسکوت آلدریچ (*Wiskott-Aldrich syndrome*)

سندرم ویسکوت آلدریچ بیماری وابسته به X نادری است که با میکروترومبوسیتوپنی، استعداد به عفونت‌های باکتریایی، ویروسی، قارچی، تمایل به خونریزی و اگزمای پوستی مشخص می‌شود. میزان بروز بیماری تقریباً ۱:۲۵۰۰۰۰ تولد پسر می‌باشد. در حالیکه اکثر بیماران مبتلا به ویسکوت آلدریچ از عفونت‌های سینوپولمونری و ترومبوسیتوپنی رنج می‌برند سایر تظاهرات بیماری هم ممکن است در بیماران دیده شود که شامل اتوایمیونیتی، بدخیمی و اگزمای آتوپیک است (۲۷-۲۶-۱). بیماری حاصل موتاسیون در ژن کدکننده *wiskott Aldrich syndrome protein (WASP)* هست که یک تنظیم‌کننده اکتین سیتواسکلتونی است که کار هماهنگی چسبندگی فیلامان‌های اکتین در پاسخ به سیگنالینگ سلولی را به عهده دارد. اختلال در عملکرد این پروتئین باعث نقص در چسبندگی و مهاجرت سلولی، فاگوسیتوزیس و سیناپس‌های ایمنولوژیک می‌شود (۲۸). شایع‌ترین تظاهر پوستی در بیماران ویسکوت آلدریچ پتشی می‌باشد که ناشی از ترومبوسیتوپنی بیمار است (۲۹). اما مهم‌ترین یافته بالینی بیماران، ضایعات اگزمایی شدید است که باید در تشخیص افتراقی سایر بیماری‌های آلرژیک و سایر نقایص ایمنی قرار گیرد.

آتاکسی تلانژکتازی (*Ataxia-telangiectasia*)

آتاکسی تلانژکتازی از دیگر بیماری‌های نقص ایمنی اولیه است که نتیجه موتاسیون در ژن *Ataxia telangiectasia mutated (ATM)* که کدکننده یک سرین ترئونین پروتئین کیناز است که در ترمیم DNA نقش دارد (۳۰). از خصوصیات مشترک همه بیماران استعداد به عفونت، دژنراسیون پیشرونده

عفونت‌های پوستی استافیلوکوکی وجود دارد اما برخلاف DOCK8 در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک، استافیلوکوک توانایی ایجاد عفونت‌های مهاجم و منتشر را ندارد. در ضمن بیماران مبتلا به DOCK8 مستعد پنومونی‌های استافیلوکوکی شدید نیز هستند (۳۶).

• نقایص ایمنی در سطح ایمنی ذاتی و اکتسابی کمبود

NEMO (*NEMO deficiency*)

NEMO (NF-kappa B Essential Modulator) پروتئینی است که توسط ژن *IKBKG* که روی کروموزوم X قرار دارد کد می‌شود. موتاسیون در این ژن باعث کمبود این پروتئین شده و در تولید سایتوکاین‌های تولید شده به واسطه سیگنالینگ *toll like receptor* (TLR) اختلال ایجاد می‌کند. موتاسیون‌هایی که باعث فقدان کامل *NEMO* می‌شوند در دوران جنینی برای جنس مذکر کشنده هستند و در جنس مؤنث حالت موزائیسیم ایجاد می‌کنند و سندرم *incontinentia pigmenti* در فرد به وجود می‌آورد. اما موتاسیون‌هایی که به صورت *uniallelic* و *hypomorphic* باشند باعث *X-linked ectodermal dysplasia with immune deficiency* (XL-ED-IDA) در جنس مذکر می‌شوند. این بیماران در اوایل زندگی مستعد عفونت‌های پیوژنیک باکتریایی، ویروسی و مایکوباکتریایی هستند. هم‌چنین این بیماران دیسپلازی اکتودرمال دارند به صورت کاهش تعداد دندان‌ها، دندان‌های میخی شکل، مو، ابرو، مژه‌های تنک، اختلال عملکرد غدد عرق، پوست ضخیم، هیپوهیدروزیس و عدم تحمل به گرما (۴۰-۳۸). در این بیماران بیماری‌های آتوپیک شیوع نسبتاً بالایی دارند مثلاً در برخی *case series* ها تا ۷۱٪ بیماران آگزما پوستی داشتند. *incontinentia pigmenti* در جنس مؤنث دیده می‌شود که ۴ مرحله بالینی دارد که می‌توانند به ترتیب یا همزمان با هم در بیمار دیده شود. این مراحل شامل مراحل *وزیکولار*، *وروسیفرم*، *هیپرپیگمنتاسیون*، و *هیپوپیگمانتاسیون* می‌باشد. اما در ۸۰٪ بیماران تظاهرات اکسترا کوتانئوس هم به صورت اختلالات دندان، مو، چشم، سیستم اسکلتی، نورولوژیک و هم سیستم ایمنولوژیک وجود دارد. به دلیل استعداد این

آتوپی و بدخیمی‌ها هم در این بیماری دیده می‌شود. علت بیماری موتاسیون *loss of function* در ژن DOCK8 است که کدکننده *exchange factor* گوانین نوکلوتید است که به میزان زیادی روی لنفوسیت‌ها وجود دارد و کار تنظیمی اکتین سیئوساکلتون را برعهده دارد. اختلال در DOCK8 باعث نقص در مهاجرت، بقاء و عملکرد سلول‌های ایمنی می‌شود و روی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی هر دو اثر می‌گذارد. این بیماری در سال‌های اول زندگی با علائم عفونت‌های مکرر سینوپولمونری، عفونت‌های ویروسی که پوست را درگیر می‌کنند، التهاب‌های آلرژیک مثل آگزما پوستی آلرژی غذایی، اتوایمیونیتی و بدخیمی‌هایی که ممکن است در زمینه بیماری‌های ویروسی سرطان‌زا باشد بروز پیدا می‌کند (۳۶-۳۴-۲۷). در یک مطالعه علائم بالینی ۶۴ بیمار مبتلا به *DOCK8 deficiency* توسط *Karin R. Engelhardt* و همکارانش مورد بررسی قرار گرفت که در ۹۷٪ بیماران ضایعات آگزمایی وجود داشت. که به ترتیب ۶۹٪، ۱۳٪، ۱۰٪ و ۵٪ آن‌ها شدید، متوسط، خفیف و خیلی خفیف بود. در ۳۵٪ بیماران راش نوزادی گزارش شد. ۶۴٪ بیماران کاندیدیز پوستی مخاطی داشتند. در ۶۸٪ از این افراد عفونت‌های ویروسی پوستی مثل *HSV* (۳۸٪)، *Varicella zoster virus* (۱۹٪)، *Human papilloma virus* (۲۹٪)، *Molluscum contagiosum virus* (۳۸٪) گزارش شده بود (۳۷-۳۵). بیماران *DOCK8-def* به‌طور مشخص در اوایل زندگی با آگزما پوستی تظاهر پیدا می‌کنند. گاهی ممکن است این ضایعات با عفونت‌های باکتریایی به صورت آبه‌های پوستی و سلولیت و عفونت بافت‌های نرم پوست عارضه‌دار شوند. اغلب این عفونت‌ها ناشی از استاف اورئوس می‌باشد که قابلیت نفوذ به بافت‌های زیرین پوست نیز دارد. کاهش سلول‌های *TH17* در این بیماران که نقش مهمی در دفاع علیه قارچ‌ها دارد باعث بروز کاندیدی از جلدی مخاطی در این افراد می‌شود (۳۷). تظاهرات بالینی درماتیت آتوپیک و *DOCK8-def* بسیار شبیه هم هستند. هر دو گروه ائوزینوفیلی خون محیطی دارند و سطوح *IgE* سرمی بالاست. و هر دو آگزما پوستی شدیدی دارند. در بیماران درماتیت آتوپیک و *DOCK8-def* استعداد به

IL17F syndrome type 1 (APS1) (موتاسیون ژن AIRE)، IL17F deficiency (موتاسیون اتوزومال غالب ژن IL17F) و موتاسیون‌های اتوزومال مغلوب ژن‌های IL17RA و IL17RC و ACT1 می‌باشد (۴۵).

Hyper IgE syndrome (HIGES) (موتاسیون ژن STAT3)

نقص ایمنی HIES ناشی از موتاسیون loss of function STAT3 می‌باشد که به صورت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد STAT3 در آنژیوزن، پروسه‌های ایمونولوژیک و ترمیم زخم و هم‌چنین در هدایت سیگنالینگ سیتوکاین‌های مختلف از جمله IL17 نقش بسیار مهمی دارد (۴۶). بیماران مبتلا به این اختلال مستعد عفونت‌های باکتریال به خصوص استاف اورئوس هستند که به صورت آبسه‌های پوستی، پنومونی استافی و عفونت‌های آسپرژیلوسی که گاهی منجر به پنوماتوسل در ریه می‌شود، بروز پیدا می‌کنند. آبسه پوست و ارگان‌های داخلی از دیگر تظاهرات بیماری است. بیماران در دوره نوزادی در ۵۷٪ موارد ممکن است با تابلوی اگزمای آتوپیک خود را نشان دهند. سایر بیماری‌های آلرژیک مثل آلرژی غذایی (۳۷٪) و آلرژی‌های محیطی در ۱۸٪ موارد در یک کوهورت ۵۸ نفری گزارش شده است. اختلالات اسکلتی و دندان‌ی نیز ممکن در این بیماران وجود داشته باشد. عفونت‌های کاندیدیایی جلدی مخاطی شدید در این بیماران وجود دارد (۴۶، ۴۷). تظاهرات غیر ایمونولوژیک مثل تاخیر در افتادن دندان‌های شیری، اسکولیوزیس، شکستگی‌های استخوانی به دنبال تروماهای خفیف، hyper extensibility مفصل، پل بینی پهن و چهره خشن در بیماران از دیگر علائم بیماری به حساب می‌آید. تورتیزیته و دیلاتاسیون عروق متوسط در ۵۰٪ بیماران مبتلا دیده می‌شود (۴۷، ۴۸). اکثر مبتلایان به HIES سابقه راش‌های پوستی در دوره نوزادی دارند که شبیه به درماتیت آتوپیک می‌باشد. ضایعات بیشتر در ناحیه صورت و اسکالپ به صورت پاپول‌های صورتی رنگ دیده می‌شود که ممکن است به سمت ایجاد پوسچول هم پیش بروند. این ضایعات مستعد سوپراینفکشن استافیلوکوکی هستند که بر خلاف بیماران مبتلا

افراد به عفونت‌های میکوباکتریایی گزارشاتی از درگیری‌های پوستی با میکوباکتریوم‌های آتپیک وجود دارد که به صورت پلاک‌های اریتماتوی غیر خارش‌دار و غیردردناکی که به سمت ندول‌های اریتماتوو مختصر زخمی شونده پیشرفت می‌کنند (۴۱). بیماران مبتلا به کمبود NEMO دارای اختلال در NK cell cytotoxicity و سیگنالینگ CD40 می‌باشند که باعث هیپوگاماگلوبولینمیا و پاسخ آنتی‌بادی مختل به آنتی‌ژن‌های پلی ساکاریدی و افزایش سطح IgM می‌شوند. نهایتاً فرد را مستعد عفونت‌های ویروسی، قارچی، پیوژنیک می‌کنند (۴۲، ۴۳).

• اختلالات ژنتیکی در ایمنی با واسطه Th17

(Immunity Genetic disorders of Th17-mediated)

کاندیدیازیس مزمن جلدی مخاطی (chronic mucocutaneous candidiasis) (CMC) اختلالی است که بیماران، مبتلا به عفونت‌های پایدار و عودکننده پوستی و مخاطی منتشر و شدید کاندیدیایی می‌شوند. CMC ایزوله معمولاً در اوایل شیرخوارگی بروز پیدا می‌کند. کاندیدیازیس مهاجم، درماتوفیتوزیس، عفونت‌های باکتریال دستگاه تنفسی و عفونت‌های پوستی ناشی از استافیلوکوک در برخی از بیماران گزارش شده است. این نقایص ایمنی با موتاسیون‌های ژن‌های IL17RA, IL17RC, IL17RF, ACT1 و STAT1 ایجاد می‌شوند (۴۴). IL17 نقش کلیدی را در دفاع، علیه قارچ‌ها بازی می‌کند. این سیتوکاین با تحریک انفیلتراسیون نوتروفیل‌ها به محل التهاب و تحریک ترشح دیفنسین‌ها توسط کراتینوسیت‌ها مانع رشد بیش از حد قارچ‌هایی مثل کاندیدا می‌شود. خانواده IL17 دارای ۶ عضو (IL17A, IL17B, IL17C, IL17D, IL17E, IL17F, IL17G, IL17H, IL17I, IL17J) و ۵ رسپتور (IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RD, IL17RE) می‌باشد که مهم‌ترین آن‌ها IL17A و IL17RA می‌باشد. اختلالات نقص ایمنی اولیه‌ای که با عفونت‌های کاندیدیایی جلدی مخاطی و کمبود IL17 همراهی دارند شامل: hyper IgE syndrome (موتاسیون اتوزومال غالب ژن STAT3) و (موتاسیون اتوزومال مغلوب ژن ZNF341)، موتاسیون اتوزومال غالب gain of function ژن STAT1، autoimmune polyglandular

شده است (۵۴-۵۲). در موارد نادر دیگری در بیماران با موتاسیون gain of function در STAT1 دمودیکوزیس گزارش شد که به صورت راش‌های اریتماتو پاپولوپاسچولاریه فرم فولیکولیت‌های سطحی و عمقی در ناحیه صورت، بلغاریت و ضایعات اگزوماتوئید اریتماتو در ناحیه گردن ظاهر کرده بود. نمونه بیوپسی پوست مایت دمودکس را نشان داد (۵۵).

Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis (APECED) ectodermal dysplasia

APECED بیماری مونوژنیک نادری است که به علت موتاسیون در ژن AIRE (Autoimmune regulator gene) ایجاد می‌شود. مشخصات بیماری شامل کرونیک موکو کوتانئوس کاندیدیاژیس، مولتی ارگان اتوایمیونیتی که معمولاً به صورت تریاد کاندیدیاژیس جلدی مخاطی، هیپوپاراتیروئیدی و بیماری آدیسون تظاهر می‌یابد. در کنار تریاد شایع بیماری، علائم دیگر شامل راش‌های کهیری، هیپوپلازی انامل دندان، ویتیلیگو، آلوپسی، کراتوکونژکتیویت می‌باشد. متأسفانه اکثریت بیماران مبتلا به APECED قبل از تریاد کلاسیک خود، دیگر علائم بیماری را بروز می‌دهند و لذا ممکن است تشخیص بیماری با تاخیر صورت بگیرد. در میان تظاهرات شایع و زودرس بیماری که در کودکان آمریکای شمالی و جنوبی قبل از تریاد کلاسیک دیده می‌شود سوء جذب روده‌ای، راش‌های کهیری و هیپوپلازی دندانی است. راش‌های کهیری در این گروه از بیماران فرکانسی به اندازه ضایعات کاندیدایی دارد و به صورت ضایعات ماکولوپاپولار غیرخارش داری است که در اندام‌ها و انگشتان پا دیده می‌شود و به علت عوامل ویروسی، واکسیناسیون و دیگر پدیده‌های تحریک کننده مثل تب نمی‌باشند. این ضایعات خود محدود شونده هستند و ظرف چند روز تا چند هفته بهبود می‌یابند اما فرکانس عود آن در ۲-۳ سال اول زندگی بالاست (۵۸-۵۶). گاهی تاخیر در تشخیص بیماران مبتلا به APECED منجر به عوارض غیر قابل برگشت می‌شود لذا بیماران با تظاهرات اتوایمیونیتی و اندوکرینولوژیک که مرتب

به آتوپیک درماتیت ممکن است بافت‌های عمقی‌تر را نیز درگیر کند و ایجاد آبسه‌های پوستی کند. ضایعات اگزمایی این بیماران ممکن است ترشح‌دار باشند. ضایعات این بیماران علاوه بر عفونت‌های باکتریایی توسط انواع ویروس‌ها و قارچ‌ها می‌تواند کلونیزه شود (۴۹،۵۰).

STAT1 gain of function mutation

در سال ۲۰۱۱ با استفاده از تکنیک whole exome sequencing موتاسیون gain of function در ژن STAT1 به عنوان یکی از علت‌های کاندیدیاژیس جلدی مخاطی مزمن شناخته شد. این موتاسیون پاسخ‌های سیتوکاین‌های وابسته به STAT1 را افزایش می‌دهد. فعالیت بیش از حد STAT1 به این سیتوکاین‌ها و پاسخ‌های قوی‌تر به مهارکننده‌های IL17 و وابسته به STAT1 مثل INF- γ , INF- α/β و IL27 باعث انسداد مسیر IL22, IL17A, IL17F می‌شود. عفونت جلدی مخاطی مزمن شایع‌ترین تظاهر عفونی در این بیماران است (۹۸٪ بیماران). بیماری خفیف در مخاط دهان و ناخن‌ها شروع می‌شود اما به سمت درگیری شدیدتر اوروفارنکس، ازوفآگوس و ناحیه ژنیتالیا پیشرفت می‌کند. این افراد هم‌چنین مستعد عفونت‌های درماتوفیتی پوست و ناخن و ناحیه اسکالپ با گونه‌های تریکوفیتون و میکروسپوروم نیز هستند. به طور نادر عفونت‌های مهاجم به صورت کاندیدیاژیس مهاجم منتشر، کوکسیدیوایدومایکوزیس منتشر، هیستوپلاسموزیس و موکورمایکوزیس منتشر در این بیماران گزارش شده است. عفونت‌های ویروسی شامل هرپس سیمپلکس، مولوسکوم کونتاژئوزوم، وریسلزوستر، ایشتاین‌باروویروس و سایتومگالوویروس در این افراد دیده شده است. بسیاری از این بیماران تظاهرات اتوایمیونیتی بروز می‌دهند که در فرم پوستی به شکل ویتیلیگو و پسوریازیس بروز می‌کند (۵۲-۵۰) در نمونه‌های حیوانی مشخص شده که علاوه بر استعداد به عفونت‌های کاندیدایی موتاسیون‌های هتروزایگوس در ژن STAT1 اختلال در کنترل عفونت‌های گاما هرپس ویروس

سارکوییدوز دارند که البته نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه است (۶۶، ۶۵). کیس ریپورت‌هایی از شیرخواران مبتلا به CGD وجود دارد که در آن راش‌های پاپولووزیکولار غیر خارش‌دار صورتی و ارغوانی رنگ در اندام‌های تحتانی و فوقانی دیده می‌شود به طوری که ناحیه تنه درگیر نیست و این حالت ناشی از وضعیت‌های التهابی پوست می‌باشد (۶۷). گاهی پاسخ‌های التهابی طولانی‌مدت در این بیماران باعث ایجاد گرانولوما در پوست، دستگاه گوارش و سطوح مخاطی می‌شود. موارد نادری از تشکیل گرانولوما در ناحیه ژنیتالیا و پری آنال دخترانه گزارش شده که با تشخیص کرون اشتباه شده است که بعد از بررسی‌های بعدی مشخص شد بیمار مبتلا به CGD بوده است (۶۸).

جدیایگ هیگاشی

جدیایگ هیگاشی بیماری نقص ایمنی نادری است که نتیجه موتاسیون بای آللیک در ژن، LYST (lysosomal trafficking) می‌باشد. از خصوصیات این بیماران نقص ایمنی، تمایل به خونریزی اختلالات نورولوژیک و آل‌بینیسم نسبی پوست و چشم است. این افراد در معرض خطر سندرم هموفագوسیتیک لنفوهیستوسیتوزیس هستند. وجود گرانول‌های ترش‌حی ژانت در لکوسیت‌های این بیماران می‌تواند افتراق‌دهنده خوبی از سایر بیماری‌های نقص ایمنی باشد که همراه پارشیال آل‌بینیسم اوکولوکوتانوس هستند مثل سندرم گریسلی و هرمنسکی پودلاک (۶۹، ۷۰). از مشخصات سلولی در این بیماری تجمع گرانول‌های ترش‌حی در سلول‌های نوتروفیل، پلاکت، لنفوسیت، ملانوسیت به خاطر اشکال در ترافیکیگ وزیکول‌ها می‌باشد. اختلال در سیستم ایمنی این افراد به علت تعداد نرمال یا کاهش یافته NK cell ها و اختلال عملکرد آن‌ها و هم‌چنین نوتروپنی و عملکرد کاهش یافته این سلول‌ها می‌باشد (۷۱). اکثریت بیماران در دهه اول زندگی تشخیص داده می‌شوند و علت مرگ ومیر در آن‌ها ناشی از عفونت، خونریزی و HLH می‌باشد. درجه آل‌بینیسم بیماران متغیر است و بیشتر پوست، مو و ناخن‌ها را درگیر می‌کند. لکه‌های هیپرپیگمانته و پوست تیره در موارد ناشیایی ممکن است در

دچار عفونت می‌شوند باید از لحاظ این اختلال مورد بررسی قرار بگیرند (۵۹). علت استعداد این افراد به عفونت‌های کاندیدیایی جلدی مخاطی وجود اتوانتی بادی‌های ضد IL17-A, IL17-F و IL22 می‌باشد که در سرم این بیماران وجود دارد (۵۸).

• اختلالات فاگوسیتیک (Chronic phagocytic disorders) *granulomatous disease (CGD)*

CGD نقص ایمنی نسبتا نادری است با فرکانس تقریبی ۱ به ۲۵۰۰۰۰ که مبتلایان، اختلال در از بین بردن باکتری‌های کاتالاز مثبت مثل استاف اورئوس، بورخولدیریا سپاسیا و سراشیا مارسنس دارند. این بیماران دارای استعداد به عفونت‌های باکتریایی، قارچی و میکوباکتریایی و تشکیل گرانولوما هستند. این بیماری حاصل موتاسیون در ژن‌های کدکننده زیر واحدهای کمپلکس آنزیمی NADPH oxidase می‌باشد. بیماری به دو فرم وابسته به X و اتوزومال رسیسو به ارث می‌رسد. عفونت‌های قارچی مهاجم مثل آسپرژیلوس و کاندیدا از علل مهم مورتالیتی در این بیماران به حساب می‌آیند. عفونت‌های میکوباکتریایی مانند میکوباکتریوم توبرکلوزیس و بوویس (BCGOSIS) از دیگر تظاهرات مهم این بیماران به حساب می‌آیند (۶۳-۶۰). بیماران مبتلا به CGD با اپیزودهای مکرر آبسه‌های پوستی و احشایی، لنفادنیت، پنومونی و استئومیلیت تظاهر می‌کنند (۶۱). درماتیت اغلب یکی از تظاهرات اولیه بیماری در دوره شیرخوارگی می‌باشد. برخلاف درماتیت‌های اگزمایی که در شیرخواران اتفاق می‌افتد این درماتیت یک پروسه عفونی پری اوریفیشیال است. عفونت‌های پیوژنیک از دیگر تظاهرات شایع پوستی در بیماران CGD می‌باشد که به صورت‌های فولیکولیت، فورنکلوزیس، آبسه پوستی و زرد زخم نمود پیدا می‌کند (۶۴-۳). حدود ۱۰٪ بیماران مبتلا به CGD اتوایمیونیتی همراه دارند. در موارد نادری دیسکوئید لوپوس و سیستمیک لوپوس هم در این بیماران گزارش شده که به صورت فوتوسنسیتیویتی، زخم‌های دهانی و راش پروانه‌ای (مالار راش) خود را نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد که این افراد یک ریسک فاکتوری برای برخی بیماری‌های روماتولوژیک مثل لوپوس، روماتوئید آرتریت و

پارشیال آلبینیسم همراه با استعداد به عفونت‌های مکرر پیوژنیک پوست و ارگان‌های داخلی دارند که گاهی بیماران را به فاز HLH می‌برد. در این افراد NK cell ها و T cell ها درگیرند (۷۷،۷۸). در موارد نادری گرانولوم‌های پوستی هم در این بیماران گزارش شده است (۷۹).

نقایص ایمنی هومورال

نقایص آنتی‌بادی از شایع‌ترین بیماری‌های نقص ایمنی اولیه به حساب می‌آید و هیپوگاماگلوبولینمیا هال مارک عمده این اختلالات است. تظاهرات این بیماران به صورت عفونت‌های مکرر سینوپولمونری و اختلالات گوارشی می‌باشد (۸۰،۸۱). از بین بیماری‌های نقص آنتی‌بادی، بیماری آگاماگلوبولینمیا که به دو فرم وابسته به X و اتوزومال رسیسومی باشد شایع‌تر است و معمولاً فرم‌های اتوزومال آگاماگلوبولینمیا شدیدتر است و شروع زودرس‌تری دارد (۸۲). ضایعات پوستی در این بیماران به صورت سلولیت، فرونکلوزیس، ایکتیما گانگرونوزوم و آبسه‌های پوستی می‌باشد (۸۳،۸۴،۸۱).

نتیجه‌گیری

پوست ارگانی است که در جریان بسیاری از بیماری‌ها از جمله نقایص ایمنی اولیه ممکن است درگیر شود. گاهی از اوقات پوست اولین ارگان درگیر در نقایص ایمنی می‌باشد. لذا شناخت تظاهرات پوستی در این بیماران یکی از مهم‌ترین فاکتورهای تشخیص زود هنگام این افراد به حساب می‌آید.
حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

نژادهای تیره‌تر دیده شود که گاهی با تشخیص‌های دیگر اشتباه گرفته می‌شود و تشخیص را به تاخیر می‌اندازد. رنگ مو اغلب به صورت بلوند، خاکستری و سفید دیده می‌شود که به صورت نقره‌ای و متالیک درخشندگی دارد. مشکلات چشمی بیماران به صورت عنبیه و شبکیه هیپوپایگمانته، فوتوفوبی، نیستاگموس، استرابیسم و کاهش حدت بینایی می‌باشد (۷۰،۷۲،۷۳). درگیری مخاطی در این افراد به شکل پریدونتیت است که علت آن به غیر از اختلالات نوتروفیلیک و سیتوتوکسیسیته NK cell ها، تصور می‌شود پاسخ‌های ایمنواینفلیماتوری Toll-like receptor ها نیز در بروز آن نقش داشته باشند (۷۴). یکی از روش‌هایی که در تشخیص بیماری ممکن است کمک کننده باشد مشاهده موی بیمار زیر میکروسکپ نوری پلاریزه می‌باشد که در افتراق چدیاگ هیگاشی از بیماری گریسلی مفید است. رنگدانه‌های موی زیرمیکروسکوپ پلاریزه در چدیاگ هیگاشی به صورت گرانول‌های صاف و هموار با دیامتر منظم و اندازه‌های بزرگتر از حالت نرمال دیده می‌شود. در حالی که در گریسلی نمونه مو حاوی گرانول‌های ناهموار و ناصافی با اندازه‌های بزرگتر از نرمال است. گرانول‌ها بزرگتر از نمونه چدیاگ هیگاشی هستند و بیشتر در مرکز شفت مو متمرکز شده‌اند (۶۹،۷۵،۷۶).

سندرم گریسلی

گریسلی اختلال نادری است با توارث اتوزومال مغلوب که دارای سه فرم بالینی است و تنها تیپ ۲ آن همراه با نقص ایمنی است. در این فرم موتاسیون در ژن Rab27a باعث ایجاد بیماری می‌شود. بیماران در این فرم مانند چدیاگ هیگاشی

References:

- 1-Dhouib Ng, Khaled Mb, Ouederni M, Ben-Mustapha I, Kouki R, Besbes H, et al. *Cutaneous Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases in Tunisian Children*. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018; 10(1): e2018065.
- 2-Al-Herz W, Nanda A. *Skin Manifestations in Primary Immunodeficient Children*. *Pediatric Dermatology* 2011; 28(5): 494-501.
- 3-Abolhassani H, Kiaee F, Tavakol M, Chavoshzadeh Z, Mahdavian Sa, Momen T, et al. *Fourth Update on the*

- Iranian National Registry of Primary Immunodeficiencies: Integration of Molecular Diagnosis.** *J Clinical Immunology* 2018; 38(7): 816-32.
- 4- Lehman H. **Skin Manifestations of Primary Immune Deficiency.** *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2014; 46(2): 112-9.
- 5- 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.** *Clinical Immunology* 2011; 141(1): 73-82.
- 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.** *Immunologic Research* 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 & Diseases* 2020; 7(1): 52-61.
- 8- Cirillo E, Cancrini C, Azzari C, Martino S, Martire B, Andrea P, et al. **Clinical, Immunological and Molecular Features of Typical and Atypical Severe Combined Immunodeficiency: Report of the Italian Primary Immunodeficiency Network.** *Frontiers in Immunology* 2019; 10: 1908.
- 9- Aluri J, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Terance A, Rosenzweig Sd, et al. **Clinical, Immunological, And Molecular Findings in 57 Patients with Severe Combined Immunodeficiency (Scid) from India.** *Frontiers In Immunology* 2019; 10: 23.
- 10- Villa A, Notarangelo Ld, Roifman Cm. **Omenn Syndrome: Inflammation in Leaky Severe Combined Immunodeficiency.** *J Allergy and Clinical Immunology* 2008; 122(6): 1082-6.
- 11- Katugampola R, Morgan G, Khetan R, Williams N, Blackford S. **Omenn's Syndrome: Lessons from a Red Baby.** *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical Dermatology* 2008; 33(4): 425-8.
- 12- Berendt A, Wójtowicz-Marzec M, Dobrowolska M, Kwaśniewska A. **A Case Report of Omenn Syndrome in Siblings.** *J Education, Health and Sport* 2019; 9(5): 32-43.
- 13- Ott H. **Guidance for Assessment of Erythroderma in Neonates and Infants for the Pediatric Immunologist.** *Pediatric Allergy and Immunology* 2019; 30(3): 259-68.
- 14- Müller Sm, Ege M, Pottharst A, Schulz As, Schwarz K, Friedrich W. **Transplacentally Acquired Maternal T Lymphocytes in Severe Combined Immunodeficiency: A Study of 121 Patients.** *Blood, J of the American Society of Hematology* 2001; 98(6): 1847-51.
- 15- Green L, Dolen Wk. **Chronic Candidiasis in Children.** *Current Allergy and Asthma Reports* 2017; 17(5): 31.
- 16- Attias M, Al-Aubodah T. **Mechanisms of Human Foxp3(+) T(Reg) Cell Development and Function in Health and Disease.** *Clinical & experimental immunology* 2019; 197(1): 36-51.
- 17- Mohr A, Atif M, Balderas R, Gorochov G, Miyara M. **The Role of Foxp3(+) Regulatory T Cells in Human Autoimmune and Inflammatory Diseases.** *Clinical and Experimental Immunology* 2019; 197(1): 24-35.
- 18- Park Jh, Lee Kh, Jeon B, Ochs Hd, Lee Js, Gee Hy, et al. **Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (Ipx) Syndrome: A**

- Systematic Review*. Autoimmunity Reviews 2020;19(6):102526.
- 19- Halabi-Tawil M, Ruemmele Fm, Fraitag S, Rieux-Laucat F, Neven B, Brousse N, et al. *Cutaneous Manifestations of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (Ipx) Syndrome*. The British J Dermatology 2009; 160(3): 645-51.
- 20- Bachelerie M, Merlin E, Beltzung F, Franck F, Joubert J, Hall T, et al. *Erythroderma Revealing Ipx Syndrome*. Annales De Dermatologie Et De Venereologie 2019; 146(12): 807-11.
- 21- Markert MI, Alexieff Mj, Li J, Sarzotti M, Ozaki Da, Devlin Bh, et al. *Complete Digeorge Syndrome: Development of Rash, Lymphadenopathy, And Oligoclonal T Cells in 5 Cases*. J Allergy and Clinical Immunology 2004; 113(4): 734-41.
- 22- Sullivan Ke. *Chromosome 22q11. 2 Deletion Syndrome and Digeorge Syndrome*. Immunological Reviews 2019; 287(1): 186-201.
- 23- Otsuki Y, Kobayashi H, Arai Y, Inoue N, Matsubayashi T, Koide M, et al. *A Patient with 22q11.2 Deletion Syndrome Presenting with Systemic Skin Rash and Dermatopathic Lymphadenitis of Unusual Histology*. The American J Case Reports 2020; 21: E924961.
- 24- Uchiyama T, Kawakami S, Masuda H, Yoshida K, Niizeki H, Mochizuki E, et al. *A Distinct Feature of T Cell Subpopulations in a Patient with Charge Syndrome and Omenn Syndrome*. J Clinical Immunology 2020; 41(1): 233-7.
- 25- Vu Qv, Wada T, Toma T, Tajima H, Maeda M, Tanaka R, et al. *Clinical and Immunophenotypic Features of Atypical Complete Digeorge Syndrome*. Pediatrics International 2013; 55(1): 2-6.
- 26- Candotti F. *Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome*. J Clin Immunol 2018; 38(1): 13-27.
- 27- Christine Rauscher M, Reyes-Mugica M. *2020 Cis Annual Meeting: Immune Deficiency & Dysregulation North American Conference*. J Clinical Immunology 2020; 1: S1-40.
- 28- Blundell Mp, Worth A, Bouma G, Thrasher Aj. *The Wiskott-Aldrich Syndrome: The Actin Cytoskeleton and Immune Cell Function*. Disease Markers 2010; 29(3, 4): 157-75.
- 29- Haskoğlu Ş, Öztürk A, Öztürk G, Bal Sk, İslamoğlu C, Baskin K, et al. *Clinical Features and Outcomes of 23 Patients with Wiskott-Aldrich Syndrome: A Single-Center Experience*. Turkish J Hematology 2020; 37(4): 271.
- 30- Amirifar P, Ranjouri Mr, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. *Ataxia Telangiectasia: A Review of Clinical Features and Molecular Pathology*. Pediatric Allergy and Immunology 2019; 30(3): 277-88.
- 31- Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif Ma, Mcgrath-Morrow Sa, Crawford To, Lederman Hm. *Ataxia Telangiectasia: A Review*. Orphanet J Rare Diseases 2016; 11(1): 159.
- 32- Szczawińska-Popłonyk A, Olejniczak K, Tąpolska-Józwiak K, Boruczowski M, Jończyk-Potoczna K, Małydk J, et al. *Cutaneous and Systemic Granulomatosis in Ataxia-Telangiectasia: A Clinico-Pathological Study*. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii I Alergologii 2020; 37(5): 760.
- 33- Cantarutti N, Claps A, Angelino G, Chessa L, Callea F, El Hachem M, et al. *Multi-Drugs Resistant Acne Rosacea in a Child Affected by Ataxia-*

- Telangiectasia: Successful Treatment with Isotretinoin.** Italian J Pediatrics 2015; 41(1): 1-5.
- 34- Biggs Cm, Keles S, Chatila Ta. **Dock8 Deficiency: Insights Into Pathophysiology, Clinical Features and Management.** Clinical Immunology 2017; 181: 75-82.
- 35- Engelhardt K, Gertz E, Schaeffer A, Keles S, Sigmund E, Ceja R, et al. **The Extended Clinical Phenotype of 58 Patients with Dock8 Deficiency.**In: Engelhardt K, Gertz E, Schaeffer A, Keles S, Sigmund E, Ceja R, et al Editors: European Society for Immunodeficiencies 2014 October 29 ; Prague, Czech Republic, Springer . p. S149-150.
- 36- Jacob M, Gu X, Luo X, Al-Mousa H, Arnaout R, Al-Saud B, et al. **Metabolomics Distinguishes Dock8 Deficiency from Atopic Dermatitis: Towards a Biomarker Discovery.** Metabolites 2019; 9(11): 274.
- 37- Su Hc, Jing H, Angelus P, Freeman Af. **Insights Into Immunity from Clinical and Basic Science Studies of Dock 8 Immunodeficiency Syndrome.** Immunological Reviews 2019; 287(1): 9-19.
- 38- Hsu Ap, Zerbe Cs, Foruraghi L, Iovine Nm, Leiding Jw, Mushatt Dm, et al. **Ikbkg (Nemo) 5' Untranslated Splice Mutations Lead to Severe, Chronic Disseminated Mycobacterial Infections.** Clinical Infectious Diseases 2018; 67(3): 456-9.
- 39- Boisson B, Honda Y, Ajiro M, Bustamante J, Bendavid M, Gennery Ar, et al. **Rescue of Recurrent Deep Intronic Mutation Underlying Cell Type–Dependent Quantitative Nemo Deficiency.** The J Clinical Investigation 2019; 129(2): 583-97.
- 40- Jung S, Gies V, Korganow A-S, Guffroy A. **Primary Immunodeficiencies with Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations.** Front Immunol 2020; 11: 1065.
- 41- Braue J, Murugesan V, Holland S, Patel N, Naik E, Leiding J, et al. **Nf-Kb Essential Modulator Deficiency Leading to Disseminated Cutaneous Atypical Mycobacteria.** Mediterr J Hematology Infectious Diseases 2015; 7(1): e2015010.
- 42- Mark Bj, Becker Ba, Halloran Dr, Bree Af, Sindwani R, Fete Md, et al. **Prevalence of Atopic Disorders and Immunodeficiency in Patients with Ectodermal Dysplasia Syndromes.** Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2012; 108(6): 435-8.
- 43- Momen T, Alborzi A, Eslamian Mh, Casanova J-L, Picard C. **First Case of X-Linked Recessive Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency from Iran with Unusual Aspergillus Infection.** Immunology and Genetics J 2019; 2(4): 213-20.
- 44- Okada S, Puel A, Casanova JI, Kobayashi M. **Chronic Mucocutaneous Candidiasis Disease Associated with Inborn Errors of Il- 17 Immunity.** Clinical & Translational Immunology 2016; 5(12): E114.
- 45- Egri N, Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, De Landazuri Io, Vlagea A, Garcia A, et al. **Primary Immunodeficiency and Chronic Mucocutaneous Candidiasis: Pathophysiological, Diagnostic, and Therapeutic Approaches.** Allergologia Et Immunopathologia 2021; 49(1): 118-27.
- 46- Al-Shaikhly T, Ochs Hd. **Hyper Ige Syndromes: Clinical and Molecular Characteristics.** Immunology and Cell Biology 2019; 97(4): 368-79.
- 47- Sowerwine, Kathryn J, Holland, Steven M, Freeman, Alexandra F. **Hyper-IgE syndrome update.** Annals of the New York Academy of Sciences 2012; 1250: 25

- 48- Freeman, Alexandra F, Holland, Steven M. *Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes*. Pediatric research 2009; 65(7): 32-7
- 49- Wu J, Hong L, Chen Tx. *Clinical Manifestation of Hyper Ige Syndrome Including Otitis Media*. Current Allergy and Asthma Reports 2018; 18(10): 51.
- 50- Lyons Jj, Milner Jd, Stone Kd. *Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment*. Immunol Allergy Clin North Am 2015; 35(1): 161-83.
- 51- Erdős M, Jakobicz E, Soltész B, Tóth B, Bata-Csörgő Z, Maródi L. *Recurrent, Severe Aphthous Stomatitis and Mucosal Ulcers as Primary Manifestations of a Novel Stat1 Gain-Of-Function Mutation*. Front Immunol 2020; 11: 967.
- 52- Stat G. *Heterozygous Stat1 Gain-Of-Function Mutations Underlie an Unexpectedly Broad Clinical Phenotype* 2016; 127(25): 3154-64
- 53- Qian W, Miner Ca, Ingle H, Platt Dj, Baldrige Mt, Miner Jj. *A Human Stat1 Gain-Of-Function Mutation Impairs Cd8(+) T Cell Responses Against Gammaherpesvirus 68*. J Virology 2019; 93(19): e00307-19.
- 54- Tóth B, Méhes L, Taskó S, Szalai Z, Tulassay Z, Cypowj S, et al. *Herpes in Stat1 Gain-Of-Function Mutation*. The Lancet 2012; 379: 2500.
- 55- Molho-Pessach V, Meltser A, Kamshov A, Ramot Y, Zlotogorski A. *Stat1 Gain-Of-Function and Chronic Demodicosis*. Pediatric Dermatology 2020; 37(1): 153-5.
- 56- Constantine Gm, Lionakis Ms. *Lessons from Primary Immunodeficiencies: Autoimmune Regulator and Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*. Immunological Reviews 2019; 287(1): 103-20.
- 57- Humbert L, Cornu M, Proust-Lemoine E, Bayry J, Wemeau JI, Vantyghem Mc, et al. *Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1*. Frontiers in Immunology 2018; 9(2570): 1-9.
- 58- Guo Cj, Leung Psc, Zhang W, Ma X, Gershwin Me. *The Immunobiology and Clinical Features of Type 1 Autoimmune Polyglandular Syndrome (Aps-1)*. Autoimmunity Reviews 2018; 17(1): 78-85.
- 59- Jamee M, Mahdavian Sa, Mansouri D, Azizi G, Joneidi N. *Delay in the Diagnosis of Apeced: A Case Report and Review of Literature from Iran*. A Journal of Molecular and Cellular Immunology 2020; 49(3): 299-306.
- 60- Yu Hh, Yang Yh. *Chronic Granulomatous Disease: A Comprehensive Review*. Clinical Reviews in allergy & immunology 2021; 61(2): 101-13.
- 61- Anjani G, Vignesh P, Joshi V, Shandilya Jk, Bhattarai D, Sharma J, et al. *Recent Advances in Chronic Granulomatous Disease*. Genes & Diseases 2020; 7(1): 84-92.
- 62- Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G, Rossi P, Finocchi A. *Chronic Granulomatous Disease: Clinical, Molecular, and Therapeutic Aspects*. Pediatric Allergy and Immunology : Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology 2016; 27(3): 242-53.
- 63- Conti F, Lugo-Reyes So, Galicia Lb, He J, Aksu G, De Oliveira Jr Eb, et al. *Mycobacterial Disease in Patients with Chronic Granulomatous Disease: A*

- Retrospective Analysis of 71 Cases*. J Allergy and Clinical Immunology 2016; 138(1): 241-8. E3.
- 64- Low Lc, Manson Al, Hardman C, Carton J, Seneviratne Sl, Ninis N. *Autosomal Recessive Chronic Granulomatous Disease Presenting with Cutaneous Dermatoses and Ocular Infection*. Clinical and Experimental Dermatology 2013; 38(3): 270-3.
- 65- Maddah M, Fazlollahi Mr, Shiari R, Shahram F, Mamishi S, Babaie D, et al. *Lupus Erythematosus and Chronic Granulomatous Disease: Report of Four Iranian Patients with Ar-Cgd and One Xl-Cgd*. Iran J Allergy, Asthma, Immunol 2019; 18(4): 452-8.
- 66- Xie C, Cole T, Mclean C, Su Jc. *Association between Discoid Lupus Erythematosus and Chronic Granulomatous Disease--Report of Two Cases and Review of the Literature*. Pediatr Dermatol 2016; 33(2): E114-20.
- 67- Rajani Ps, Slack Ma. *Papulopustular Dermatitis in X-Linked Chronic Granulomatous Disease*. Frontiers in Pediatrics 2018; 6(429): 1-4.
- 68- Reis-Melo A, Espinheira Mdc, Pinto-Pais I, Bonito Vitor A, Bustamante J, Trindade E. *Perianal Disease and Granulomas: Think Out of the Box*. Portuguese J Gastroenterology 2020; 27(2): 119-23.
- 69- Sharma P, Nicoli Er, Serra-Vinardell J, Morimoto M, Toro C, Malicdan Mcv, et al. *Chediak-Higashi Syndrome: A Review of the Past, Present, and Future*. Drug Discovery Today Disease Models 2020; 31: 31-6.
- 70- Lozano Ml, Rivera J, Sánchez-Guiu I, Vicente V. *Towards the Targeted Management of Chediak-Higashi Syndrome*. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 132.
- 71- Carneiro Im, Rodrigues A, Pinho L, De Jesus Nunes-Santos C, De Barros Dorna M, Castro Am, et al. *Chediak-Higashi Syndrome: Lessons from a Single-Centre Case Series*. Allergologia Et Immunopathologia 2019; 47(6): 598-603.
- 72- Fukuchi K, Tatsuno K, Sakaguchi K. *Novel Gene Mutations in Chédiak-Higashi Syndrome with Hyperpigmentation*. J Dermatology 2019; 46(11): E416-E8.
- 73- Wang Z, Liang Y, Xu Z. *Silvery Gray Hair: A Clue to Diagnosing Chédiak-Higashi Syndrome*. J Pediatr 2019; 209: 255-E1.
- 74- Thumbigere Math V, Rebouças P, Giovani Pa, Puppini-Rontani Rm, Casarin R, Martins L, et al. *Periodontitis in Chédiak-Higashi Syndrome: An Altered Immunoinflammatory Response*. Jdr Clinical and Translational Research 2018; 3(1): 35-46.
- 75- Valente Ny, Machado Mc, Boggio P, Alves Ac, Bergonse Fn, Casella E, et al. *Polarized Light Microscopy of Hair Shafts Aids in the Differential Diagnosis of Chédiak-Higashi and Griscelli-Prunieras Syndromes*. Clinics (Sao Paulo, Brazil) 2006; 61(4): 327-32.
- 76- Veraitch O, Allison L, Vizcay-Barrena G, Fleck Ra, Price A, Fenton Da, et al. *Detailed Hair Shaft Analysis in a Man with Delayed-Onset Chediak-Higashi Syndrome*. BJD 2020; 182(1): 223-5.
- 77- Al-Sulaiman R, Othman A. *A Founder Rab27a Variant Causes Griscelli Syndrome Type 2 with Phenotypic Heterogeneity in Qatari Families*. AJMG 2020; 182(11): 2570-80.
- 78- Ohishi Y, Ammann S, Ziaee V, Strege K, Groß M, Amos Cv, et al. *Griscelli Syndrome Type 2 Sine Albinism: Unraveling Differential Rab 27a Effector Engagement*. Front Immunol 2020; 11: 612977.

- 79- Gotesman R, Ramien M, Armour Cm, Pham-Huy A, Kirshen C. *Cutaneous Granulomas as the Presenting Manifestation of Griscelli Syndrome Type 2*. Pediatric Dermatology 2020; 38(1): 194-7
- 80- Yazdani R, Abolhassani H, Kiaee F, Habibi S, Azizi G, Tavakol M, et al. *Comparison of Common Monogenic Defects in a Large Predominantly Antibody Deficiency Cohort*. The J Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2019; 7(3): 864-78. E9.
- 81- Lougaris V, Soresina A, Baronio M, Montin D, Martino S, Signa S, et al. *Long-Term Follow-Up of 168 Patients with X-Linked Agammaglobulinemia Reveals Increased Morbidity and Mortality*. The J Allergy and Clinical Immunology 2020; 146(2): 429-37.
- 82- Khalili A, Plebani A, Vitali M, Abolhassani H, Lougaris V, Mirminachi B, et al. *Autosomal Recessive Agammaglobulinemia: A Novel Non-Sense Mutation in Cd79a*. J Clinical Immunology 2014; 34(2): 138-41.
- 83- Huang H, Bai K, Fu Y, Yan J, Li J. *Ecthyma Gangrenosum Due to Pseudomonas Aeruginosa Sepsis as Initial Manifestation of X-Linked Agammaglobulinemia: A Case Report*. BMC Pediatrics 2020; 20(1): 540.
- 84- Poizeau F, Droitcourt C, Saillard C, Poirot M, Le Gallou T, Perlat A, et al. *Shifting Cellulitis in a Patient with X-Linked Hypogammaglobulinemia*. Annales De Dermatologie Et De Venereologie 2016; 143(6-7): 453-6

A Review of Primary Immunodeficiency Diseases with Skin Manifestations

Abbas Khalili^{*1}

Review Article

Introduction: Primary immunodeficiencies (PID) are rare heterogeneous disorders with defects in which one or more components of the immune system are malfunctioning. Clinical presentations of the patients according to type of immunodeficiency are variable. The majority of these patients are susceptible to infections depending on the type of disorder. In these patients, one of the most important and common symptoms is a skin manifestation that in many cases helps to diagnose the disease. Skin symptoms can include infectious-inflammatory-autoimmune-allergic manifestations and malignancies. In some cases, skin involvement can be the initial manifestation of immunodeficiency diseases, so understanding the relationship between the type of primary immunodeficiency and the type of skin involvement is very important in diagnosing the disease. The majorities of skin diseases are not pathogenomonic in primary immunodeficiencies and may be seen in other diseases with normal levels of immunity. However, there are numerous skin findings that are so characteristic of immunodeficiency diseases that it is necessary to evaluate the immune system.

Conclusion: Skin is an organ that may be involved in many diseases, including primary immunodeficiency. Sometimes skin is the first organ involved in immune deficiencies. Therefore, recognizing skin manifestations in these patients is one of the most important factors in early diagnosis of these people.

Keywords: Primary immunodeficiency, Skin manifestations, Infectious skin disease.

Citation: Khalili A. A Review of Primary Immunodeficiency Diseases with Skin Manifestations. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2022; 29(10): 4164-79.

¹Department of Pediatrics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

*Corresponding author: Tel: 03538203331, email: abbas_khalili_30@yahoo.com