

مقاله مروری

التهاب گرانولوماتوز در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی اولیه

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۲۳ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۱۲

خلاصه

مقدمه: گرانولوم یک واکنش ازدیاد حساسیت تاخیری در پاسخ به عوامل خارجی است که با تجمع سازمان یافته ماکروفاژهای تک هسته‌ای بالغ ایجاد میشود. گاهی گرانولوم در غیاب یک عامل خارجی تشکیل میشود. لذا علاوه بر عوامل عفونی، بیماریهای اتوایمنی و نقایص ایمنی اولیه نیز از عوامل ایجاد کننده گرانولوم هستند. تعدادی از نقایص ایمنی اولیه توانایی ایجاد وضعیتهای خود ایمنی و التهابات گرانولوماتوز را دارند. بنابراین علاوه بر ناخوشیهای ناشی از عفونتهای مکرر، عوارض غیر عفونی نیز این افراد را تهدید میکند که قطعا در پروگنوز بیماران تاثیر بسیار مهمی خواهد داشت. مادر این مقاله مروری قصد داریم بر بیماریهای نقایص ایمنی اولیه همراه با التهاب گرانولوماتوز و تاثیراتی که این ضایعات بر پروگنوز و سیر بیماری دارند را ارزیابی می کنیم. در این مطالعه مروری جستجوی مقالات در پایگاههای اطلاعاتی **PubMed, Scopus, Web of science, Google scholar** صورت گرفت. در این بررسی تا حد امکان سعی شده از جدیدترین و معتبرترین مقالات به زبان انگلیسی و فارسی که مرتبط با موضوع باشند استفاده شود. مقالات مرتبط ابتدا مورد بررسی قرار گرفتند و پس از ارزیابی ژرنال مربوطه و متدولوژی مقاله بهترین مقالات بعنوان رفرنس انتخاب شدند.

نتیجه گیری: تشخیص و درمان به موقع عوارض التهابی که گاهی بروز آنها میتواند قبل از تظاهرات عفونی باشد، در بهبود پروگنوز بیماری موثر است. درمان بیماران با داروهای ایمنوساپرسیو و کورتیکواستروئیدها باید براساس شرایط بیمار، شدت التهاب گرانولوماتوز، وجود عفونت فعال قارچی و باکتریایی صورت گیرد.

کلمات کلیدی: گرانولوم، نقص ایمنی اولیه، التهاب گرانولوماتوز، خود ایمنی

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

عباس خلیلی^{*}

^۱ /استادیار، بخش کودکان بیمارستان شهید صدوقی، دانشگاه

علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

Email: abbas_khalili_30@yahoo.com

مقدمه

گرانولوم تجمع سازمان یافته‌ای است از ماکروفاژهای تک هسته‌ای بالغ که گاهی همراه با نکروز بافتی می‌باشد. سلولهای لنفوسیت و پلازما سلها هم در ایجاد این ضایعات نقش مهمی دارند بسته به محرکها و پروسه‌های بیماری، ماکروفاژهای گرانولوم به فرمهای متفاوتی تغییر شکل میدهند. آنها میتوانند از طریق اتصال به سلولهای جانبی خود بوسیله آرایه‌های زیپ مانند به سلولهای اپیتلیوید تغییر شکل دهند یا از طریق فیوز کردن غشاهای خود با یکدیگر، سلولهای ژانت چند هسته‌ای بوجود بیاورند. یا اینکه با تجمع لیپیدهای اکسید شده در خود فوم سل تولید کنند (۱، ۲). در واقع گرانولوم یک واکنش ازدیاد حساسیت تاخیری هست که در پاسخ به عفونتهای مزمن مثل مایکوباکتریوم، شیتوزومیا و عفونتهای قارچی به وجود می‌آید. هرچند در حضور عفونتهای حاد مثل سالمونلوزیس و لیستریا هم ممکن است ایجاد شود. گاهی گرانولوم در غیاب یک عامل محرک نیز ممکن است در افراد بوجود بیاید مثل حالتی که ما در سارکوئیدوز میتوانیم مشاهده کنیم. عملکرد گرانولوم محدود کردن پاتوژن و جلوگیری از گسترش میکروب به بافتهای مجاور است. ولی از طرفی باعث آسیب و فیروز بافتهای اطراف خواهد شد (۳). عوامل عفونی، ذرات خارجی، بیماریهای اتوایمیون و برخی بیماریهای التهابی با علت نامشخص از عوامل ایجاد کننده گرانولوم هستند. تشکیل گرانولوم نشانه ناکارآمدی فاگوسیتها در تخریب پاتوژنها در برخورد اولیه با آنها می‌باشد (۱، ۴). گرانولومهای پوستی و احشایی در بیماران نقص ایمنی اولیه دیده میشوند. این ضایعات به علت عوامل عفونی و غیر عفونی میتوانند ایجاد شوند. میزان شیوع گرانولوم در بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه بین ۱ تا ۴ درصد متغیر است. خطاهای ذاتی ایمنی بیشن منحصراً به فرد را در پاتوفیزیولوژی و استعداد ایمونولوژیک پاتوژنهای ویژه که محرک تولید گرانولوم هستند ایجاد کرده است (۵). ما در این مطالعه قصد داریم تا مروری بر نقایص ایمنی اولیه‌ای که در آنها گرانولومهای غیر عفونی وجود دارند داشته باشیم و تاثیراتی که این ضایعات میتوانند بر پروگنوز و سیر بیماری داشته باشند را

بررسی کنیم. در این مطالعه مروری جستجوی مقالات در پایگاههای اطلاعاتی PubMed, Scopus, Web of science, Google scholar صورت گرفت. در این بررسی تا حد امکان سعی شده از جدیدترین و معتبرترین مقالات به زبان انگلیسی و فارسی که مرتبط با موضوع باشند استفاده شود. مقالات مرتبط ابتدا مورد بررسی قرار گرفتند و پس از ارزیابی ژرنال مربوطه و متدولوژی مقاله بهترین مقالات بعنوان رفرنس انتخاب شدند.

بحث

Common variable immune deficiency (CVID)

بیماری CVID اختلال هتروژنی می‌باشد که بیماران مبتلا، سطوح ایمونوگلوبولین پایین همراه با استعداد به عفونتهای مکرر دارند. این بیماری شایعترین نقص آنتی بادی علامتدار می‌باشد که طیف وسیعی از عوارض عفونی و غیر عفونی در آن دیده میشود. در بین کشورهای جهان شیوع بیماری بسیار متنوع است. بیشترین شیوع بیماری در ایالات متحده (۲/۴۰٪) بیماران نقص ایمنی اولیه و کمترین میزان در آسیا (۲/۶٪) و آفریقا (۳/۱٪) گزارش شده است. به نظر میرسد علل این اختلاف دسترسی آسان به روشهای تشخیصی مناسب، ثبت بیماران و آگاهی از بیماریهای نقص ایمنی اولیه است. مطالعات متعدد نقش فاکتورهای ایمونولوژیک و ژنتیک را در پاتوژن‌زاین بیماران نشان داده اند ولی در اکثریت موارد زمینه ژنتیکی این بیماری ناشناخته باقی مانده است (۶-۸). اگر چه عوارض عفونی این بیماری در ارگانهای مثل ریه گزارش شده است اما یکسری عوارض غیر عفونی نیز در این افراد دیده شده که به صورت الگوهای هیستوپاتولوژیک به خصوصی مثل ضایعات گرانولوماتوز و لنفوپرولیفراتیو منتشر در بیوپسی ریه‌ها دیده میشود. این عوارض شامل پنومونی لنفوسیتیک بینابینی، برونشولیت فولیکولار و هیپرپلازی لنفوئیدی می‌باشد. این ضایعات پاتولوژیک تحت عنوان granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLID) گروه بندی شده اند. این در حالی است که در مورد پاتوژن، شیوع، سیر بیماری و مداخلات درمانی این ضایعات اطلاعات بسیار کمی در

ریه، پوست، غدد لنفاوی، مغز استخوان و سیستم عصبی مرکزی وجود داشت. گرانولومهای دستگاه گوارش در هیچ یک از بیماران پاسخ به درمان نداشتند. در نتیجه کورتیکواستروئیدها به عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به گرانولوم ناشی از CVID معرفی شد و هیدروکسی کلروکین به عنوان داروی الترناتیو به عنوان steroid sparing agent پیشنهاد شد و داروهای ایمونوساپرسیو در موارد بیماری شدید توصیه گردید (۵). (۲۱). بیماری گرانولوماتوز مولتی سیستمیک ممکن است قبل و بعد از تشخیص CVID در بیماران دیده شود. در مطالعه‌ای که توسط Mechanic و همکارانش روی ۱۷ بیمار مبتلا صورت گرفت در ۴۱٪ موارد، بیماری گرانولوماتوز قبل از CVID تشخیص داده شده بود. و این بیان کننده این است که تاخیر تشخیصی در بیماران CVID ممکن است منجر به بروز عوارض و کاهش پروگنوز بیماران شود (۲۲).

Combined immunodeficiency (CID)

نقص ایمنی ترکیبی با اختلال در رشد و تکامل و عملکرد سلولهای T مشخص میشود. وریانتهای ژنتیکی متعددی منجر به SCID (severe combined immunodeficiency) میشوند که تظاهرات بالینی شدیدتری دارد و مبتلایان مستعد عفونتهای تهدید کننده حیات میباشند (۲۳، ۲۴). فرم اتیپیکال SCID بیماری هتروژنی هست که درجات مختلفی از استعداد به عفونت و دیس رگولیشن ایمنی دراند و تظاهرات بالینی آنها متفاوت است. موتاسیونهای هیپومورفیک در ژنهای ایجاد کننده SCID مانند آنهایی که در بازاریابی رسپتورهای T سل و تمایز آنها دخالت دارند ممکن است باعث باقی ماندن نسبی میزان و عملکرد پروتینها شوند. نهایتاً منجر به تکامل نسبی T سلها و فنوتیپ بالینی خفیف تری می شوند که SCID اتیپیک را در فرد بوجود میاورند. خود ایمنی و دیس رگولیشن سیستم ایمنی در بسیاری از بیماران مبتلا به SCID دیده میشود. گرانولومهای پوستی، کولیت و سیتوپنی به عنوان تظاهرات اولیه در بیماران SCID گزارش شده است (۲۵). موتاسیونهای Null در ژنهای RAG1 و RAG2 باعث فنوتیپ بالینی کلاسیک SCID میشوند. اما موتاسیونهای هیپومورفیک در این ژنها موجب فنوتیپ بالینی سندرم omenn میشوند. فنوتیپ خفیفتر موتاسیونهای RAG به صورت leaky SCID خود

دسترس میباشد (۹، ۱۰). ضایعات گرانولوماتوز ریوی در CVID یکی از علل مهم موربیدی و مورتالیتی به حساب میاید و ریسک فاکتورهایی که در ایجاد آنها دخیل هستند به خوبی شناخته نشده است. در برخی مطالعات هیپراسپلنسیسم، پلی آرتریت، سیتوپنی، سنین بین ۵۰-۲۰ سال و جنس مونث به عنوان ریسک فاکتورهای مهم GLID معرفی شده است (۱۱، ۱۲). در یک مرور سیستماتیک که توسط van Stigt et al انجام شد ۵۰٪ بیماران CVID با بیماری گرانولوماتوز گرانولومهای اکستراپولمونی داشتند (۱۳). در یک مطالعه کوهورت روی ۴۷۳ بیمار مبتلا به CVID ۹/۷٪ آنها گرانولوم در ریه، کبد، پوست، طحال و غدد لنفاوی داشتند (۱۴). مطالعات اخیر افزایش تعداد سلولهای T حافظه‌ای و مونوسیت‌های CD14+/CD16- را در خون محیطی بیماران مبتلا به عوارض غیر عفونی CVID گزارش کرده اند. همین افراد سطوح سرمی افزایش یافته IL-6, INFY, IL-18, TNF و مارکهای فعال کننده T cell دارند. لذا به نظر میرسد که دیس رگولیشن T cell ها در پاتوژنز پروسه‌های التهابی بیماران مبتلا به CVID نقش مهمی دارند (۱۵-۱۷). مطالعات نشان داده اند که علی رغم درمان بیماران با IVIG در صد قابل توجهی از آنها (۳۰٪-۵۰٪) دچار عوارض ناشی از دیس رگولیشن سیستم ایمنی میشوند. مکانیسمهای زمینه‌ای این تظاهرات هتروژن بوده و به طور کامل مشخص نیست. مطالعات جدید پیشنهاد میکند که شاید تغییرات میکروبیوم دستگاه گوارش در دیس رگولیشن سیستم ایمنی در بیماران CVID دخالت داشته باشد (۱۸-۲۰). در مطالعه‌ای که توسط Jean-Nicolas Boursiquot و همکارانش روی ۴۳۶ بیمار مبتلا به CVID صورت دادند ۵۹ (۱۳/۵٪) بیمار گرانولوم داشتند. از این تعداد ۵۵ بیمار وارد مطالعه شد که ۳۲ بیمار تحت درمان به خاطر بیماری گرانولوماتوز قرار گرفتند. کورتیکواستروئیدها بیشترین دارویی بود که مصرف شد اما پاسخ کامل شایع نبود. پاسخ کامل در مورد مصرف کورتیکواستروئید ها، سیکلوفسفاماید، هیدروکسی کلروکین، ریتوکسیماب و متوتروکسات دیده شد. داروهای مثل سیرولیموس، اینفلیکسیمب، تالیدوماید، ازاتیوپرین، سیکلوسپورین و مایکوفنولات مفتایل بدون پاسخ یا با پاسخ نسبی همراه بودند. پاسخهای کامل و نسبی در مواردی دیده شد که گرانولوم در کبد،

ترتیب او ۳ نفر را شامل میشد و بقیه سایر نقایص ایمنی را تشکیل میدادند (۳۱). در نهایت ضایعات گرانولوماتوز منتشر در بیمار با شرح حال عفونت مکرر باید پزشک را به بررسی سیستم ایمنی وادار کند چرا که گاهی اولین تظاهر نقص ایمنی ترکیبی ممکن است این ضایعات باشند (۳۲).

PRKDC deficiency

ژن PRKDC کد کننده DNA-dependent protein kinase catalytic subunit (DNA-PKcs) میباشد که مهمترین کارکرد آن این است که شکستگیهای زنجیره DNA را شناسایی و پروسه ترمیم آن را کاتالیز می کند. همچنین در تکامل سلولهای B و T از طریق بازآرایی نواحی V(D)J نقش اساسی دارد (۳۳). پروتئین DNA-PKcs یک فاکتور مولتی فانکشنال است که در نسخه برداری وابسته به AIRE در تیموس دخالت دارد. موتاسیونهای این ژن میتواند طیف وسیعی از علائم بالینی را در افراد از بیماری SCID، نقایص ایمنی خفیفتر تا گرانولوم، تظاهرات اتوایمیون و تولید اتوآنتی بادیها بوجود بیاورد. در این بیماران افزایش بیان سایتوکاینها منجر به بروز تظاهرات اتوایمیونیتی و التهاب گرانولوماتوز میشود. علاوه بر این موتاسیونهای هیپومورفیک DNA-PKcs از عملکرد ژن AIRE جلوگیری میکند و فرد را مستعد خود ایمنی می کند (۳۴). بیماران مبتلا به این نوع SCID علائم نورولوژیک هم علاوه بر تظاهرات خود ایمنی و عفونت های مکرر تهدید کننده حیات نیز دارند (۳۵). در مطالعه ای Mathieu et al با آنالیز سیتوکاینهای دو بیمار با موتاسیون PRKDC ادعا کردند که سطوح افزایش یافته سایتوکاینهای TH1 (INFY, INFα) و TH2 (IL-4, IL5) ممکن است ایمونوپاتولوژی بیماران CID را که اتوایمیونیتی و التهاب گرانولوماتوز دارند را توجیه کند (۳۶).

آتاکسی تلانژکتازی

آتاکسی تلانژکتازی یک بیماری مولتی سیستم نسبتا نادر است که با استعداد به عفونت مکرر، اختلال نورودژنراتیو و اکولوکوتانیوس تلانژکتازی، آتاکسی مخچه ای و ناپایداری کروموزومی تظاهر میابد. علت بیماری موتاسیون ژنتیکی در ژن ATM (ataxia telangiectasia mutated) است.

رانشان میدهند. بررسیها، مواردی را با تظاهرات بالینی تاخیری و تشکیل گرانولوم در پوست، ریه، زبان، ادنویدها و طحال گزارش کرده اند (۲۶). درماتیت گرانولوماتوز پوستی بدون یک علت عفونی قابل تشخیص در بیماران مبتلا به SCID با موتاسیونهای ویژه RAG1 و RAG2 همراه بوده است (۲۷). مواردی از گرانولومهای مخرب در ناحیه صورت و بینی هم بدنبال موتاسیونهای RAG گزارش شده است که شبیه به تظاهرات بیماری و گنر میباشد (۲۸). شروع تاخیری، وجود تظاهرات بالینی آتپیک همچنین وجود گرانولوماها در بیماران با موتاسیونهای هیپومورفیک RAG1,2 گاهی ممکن است منجر به استفاده نامناسب از داروهای ایمونوساپرسیو و کموتراپی شود. چرا که در برخی بیماران درمان با ایمونوگلوبولین تراپی در کنترل گرانولوما موثر نبوده و از طرفی بررسیهای انجام شده پاتوژن خاصی که موجب گرانولوم شود پیدا نکرده اند. باید این نکته هم در نظر داشت که ممکن است این ضایعات پاسخهای واکنشی به پاتوژنهای با ویروالانس پایین باشند. کمبود RAG باید در بیماران با تظاهرات نقص ایمنی همورال و سلولار با شروع تاخیری و ضایعات گرانولوم غیر قابل توجه مد نظر قرار گیرد (۲۹). براساس مطالعات، علت گرانولوم در بیماران RAG-def نامشخص است. Harp و همکارانش در بررسی هایشان به این نتیجه رسیدند که نقص B و T احتمالا باعث ایجاد گرانولوم در این افراد میشود. چون بدون عمل سرکوبگری B سلها و T سلهای تنظیمی، سلولهای NK (Natural killer) به صورت مداوم ماکروفاژها را فعال میکنند و آنها را تحریک به تشکیل گرانولوم میکنند (۲۷). موتاسیون هیپومورفیک دیگری نیز در یکی از ژنهای مسبب بیماری SCID بنام JAK3 نیز گزارش شده که ممکن است باعث درماتیت گرانولوماتوز در پوست شود (۳۰). در مطالعه ای که توسط S.Leclerc-Mercier روی ۵۰ بیمار مبتلا به نقص ایمنی اولیه همراه با گرانولوم پوستی انجام شد combined immunodeficiency و سندم او من ۱۲ مورد را به خود اختصاص داد. آتاکسی تلانژکتازی ۲۶ نفر و MHC cartilage-hair hypoplasia, Class II deficiency به

رتیکولوم اندوپلاسمیک انتقال داده میشود. در آنجا پپتیدها روی مولکول MHC class 1 بارگزاری میشوند تا برای شناسایی توسط T cell یا NK سلها در سطح سلول بیان شوند. (۴۳). موتاسیون در ژنهای TAP 1,2 باعث کاهش شدید مولکولهای MHC کلاس یک روی سطح سلول میشود (bare lymphocyte syndrome). و منجر به اختلال در عرضه آنتی ژن به سلولهای CD8+ T cell ها میشود. هرچند بعضی بیماران با TAP deficiency ممکن است بدون علامت باشند اما اکثریت افراد یافته‌های پوستی و تنفسی مشخصی دارند. ضایعات پوستی در این بیماران میتوانند مخرب باشند و ضایعات گرانولوماتوز در ناحیه چانه، صورت و بینی در آنها گزارش شده است. این بیماری در تشخیص افتراقی ضایعات گرانولوماتوز و گنر، لوپوس ولگاریس، لوپوس پرنیو، عفونتهای عمقی قارچی و لیشمانیوز پوستی مخاطی قرار میگیرد. لذا در بیماران با علائم عفونت مکرر سینوپولمونی و گرانولومهای مید لاین در صورت باید به فکر بیماری نقص ایمنی اولیه بود (۴۴، ۴۵). گرانولومهای نکروزان در پوست و سیستم تنفسی فوقانی این بیماران یافت شده اما در ریه گزارش نشده است. تظاهرات پوستی در این بیماران در سنین کودکی و بزرگسالی میتواند اتفاق بیفتد. ضایعات گرانولوماتوز نکروزان از پاسجولهای بسیار کوچک تا زخمهای وسیع میتواند متفاوت باشد. ضایعات به صورت غیر قرینه هستند و بیشتر اندامهای تحتانی را درگیر میکنند. ترمیم زخمها بسیار کند است و ممکن است اسکار و هیپرپیگمانتاسیون به جا بگذارد (۴۶، ۵).

(CHH) Cartilage hair hypoplasia

بیماری CHH حاصل موتاسیون در ژن RMRP است که به صورت اتوزومال مغلوب به ارث میرسد. این اختلال یک نقص ایمنی اولیه سندرمیک است که با دیسپلازی متافیزیال، کوتاهی قد ناشی از اندامهای کوتاه، موهای نازک و تنک، عفونتهای مکرر و غیر معمول و هیرشپرونک تظاهر پیدا میکند. اختلال عملکرد در ژن RMRP با سیکل سلولی نرمال و همچنین بیوستتزی ریبوزوم تداخل دارد. تجمع پیش سازهای rRNA منجر به نقص در pre-RNA processing میشود (۴۷). بیماران مبتلا به CHH درجات متنوعی از نقص ایمنی سلولار دارند. تعداد کاهش یافته T سلها و کاهش

گرانولومهای پوستی در آتاکسی تلاژکتازی یک یافته شناخته شده‌ای است و موارد خارج پوستی آن هم گزارش شده است (۳۷، ۳۸). گرانولومهای پوستی در آتاکسی تلاژکتازی در ۱۰٪ بیماران ایجاد میشود. این ضایعات در غیاب یک میکروارگانیزم و پاتوژن قابل تشخیص وجود میابند. گاهی این ضایعات میتوانند دردناک یا خونریزی دهنده باشند و به بافتهایی مثل استخوان و عضله دست اندازی کنند. درمان این ضایعات شامل کورتیکواستروئیدهای موضعی قوی یا سیکلوسپورین است. در موارد شدیدتر گاهی لازم است از درمان ترکیبی با IVIG و کورتون موضعی یا مهار کنندگان TNF- α استفاده شود (۳۹). در مطالعه‌ای که توسط L.Y.T. Chiam و همکارانش روی ۵۲ بیمار مبتلا به آتاکسی تلاژکتازی صورت گرفت ۸٪ بیماران گرانولوم پوستی داشتند که در تمام بیماران فنوتیپ ایمونولوژیک hyper IgM به صورت سطوح نرمال یا افزایش یافته IgM و سطوح کاهش یافته IgG و IgA داشتند. این طور نتیجه گیری کردند که علت گرانولوم در پوست، احتمالاً دیس رگولیشن ایمنی است که ناشی از کاهش سلولهای CD3+CD4+CD45RA+ naïve T و B- CD19+ در حضور NK cell ها و T cell های نرمال $\lambda\delta$ میباشد (۴۰، ۴۱). گرانولوم کبدی همراه با افزایش فشار پورت نیز توسط Aleksandra Szczawińska-Popłonyk در بیماران آتاکسی تلاژکتازی گزارش شد که فنوتیپ ایمونولوژیک آنها به صورت hyper IgM بود. لذا از این نظریه حمایت کردند که بیماران با فنوتیپ hyper IgM تظاهرات بالینی بخصوص و پروگنوز بدتری دارند (۴۲).

Transporter associated with (TAP) deficiency antigen processing

(TAP) عضوی از خانواده ATP binding cassette transporter میباشد. مولوکول TAP یک هترودایمی است متشکل از دو ساب یونیت TAP1 و TAP2 که در ناحیه MHC کلاس ۲ روی کروموزوم ۶ کد میشوند. بیماری TAP deficiency شایعترین نقص ژنتیکی مادرزادی است که عرضه آنتی ژن را توسط MHC class 1 مختل میکند. این مولکول در مسیر پوزانتاسیون آنتی ژنها نقش مهمی دارد. پپتیدهای سیتوزولیک تجزیه شده در پروتئوزومها توسط TAP به لومن

پاسخهای لنفوسیت‌های T به میتوزنها در محیط آزمایشگاه و اختلال در ازدیاد حساسیت تاخیری در بیش از ۸۰٪ بیماران دیده میشود. اگر چه تصور میشود نقص ایمنی هومورال در این افراد وجود ندارد اما کمبود ساب کلاسه‌های IgG و IgA گزارش شده است. لذا نقص ایمنی سلولار فرد را مستعد عفونت وریسلایی شدید و بدخیمها میکند در حالی که نقص هومورال باعث عفونتهای مکرر باکتریال نواحی فوقانی و تحتانی تنفس در فرد میشود. اما شواهد زیادی بدست آمده که نشان میدهد طیف فنوتیپهای ایمونولوژیک موتاسیونهای ژن PMPR خیلی وسیعتر است و میتواند تظاهرات آن به صورت SCID، سندرم اومن و اتوایمونیتهی (هیپرتیرویدیسیم، انمی همولیتیک، نوتروپنی) باشد (۴۸). در تحقیقی که توسط Despina Moshous و همکارانش صورت گرفت اطلاعات کلینیکی ۲۱ بیمار مبتلا به CHH جمع آوری شد که از این تعداد ۴ مورد بیماری گرانولوماتوز در پوست و احشا داشتند. این افراد درجاتی از نقص ایمنی ترکیبی داشتند. در ۳ بیمار ضایعات گرانولوماتوز بصورت کامل به Anti-TNF- α mAb پاسخ دادند. یک بیمار مبتلا به لکوانسفالوپاتی ناشی از JC ویروس شد و در ۲ بیمار گرانولوماها با پیوند مغز استخوان به صورت کامل ناپدید شدند. اگر Anti-TNF- α mAb به طور موثر باعث بهبود گرانولوماها میشود اما مصرف آن بدلیل افزایش ریسک عفونت محدود میگردد (۴۹). در یک گزارش موردی Marie Crahes جنین ۳۴ هفته با ضایعات گرانولوماتوز منتشر در تمام ارگانها را بعد از ختم حاملگی گزارش کرد. کاهش شدید CD4+ سلها و هیپوپلازی تیموس و اندامهای کوتاه از علائم بیماری بود. با بررسی مولکولی تشخیص CHH داده شد (۵۰). به نظر میرسد که اسکرینینگ موتاسیون ژن RMRP باید قسمتی از ارزیابی بیماران با نقص ایمنی ترکیبی شدید یا نقص ایمنی ترکیبی بدون علت مشخص باشد بویژه اگر با ضایعات گرانولوماتوز و کوتاهی

قد همراه باشند جدا از این که یافته‌های رادیولوژیک منطبق با CHH باشد یا نباشد (۵۱).

(CGD) Chronic granulomatous disease

بیماری CGD یک نقص ایمنی اولیه فاگوسیتیک است که نوتروفیلها در اتوفاژی، آپوپتوزیس و تولید neutrophil extracellular traps (NETosis) اختلال دارند. اختلال عملکرد نوتروفیلها به علت نقص در سیستم آنزیمی NADPH oxidase میباشد (۵۲). موتاسیون در ژنهای کد کننده ۵ ساب یونیت کمپلکس آنزیمی NADPH oxidase که شامل gp91^{phox}, gp22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} و p40^{phox} میباشد باعث بیماری CGD میشود. اجزا متصل به غشا این سیستم (gp91^{phox}, gp22^{phox}) تشکیل یک هترودایمی می دهند بنام سیتوکروم b558. فعال شدن این کمپلکس توسط پاتوژنها منجر به واکنش با پروتئینهای سیتوپلاسمیک (p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox}) میشود و زنجیره انفجار تنفسی را در سلول فعال میکند. موتاسیون در هر یک از این اجزا باعث اختلال در زنجیره انفجار تنفسی شده و مانع تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن میشود. ناتوانی در تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن منجر به تشکیل گرانولومهای سیستمیک در ارگانهای بدن و استعداد به عفونتهای فرصت طلب باکتریایی - قارچی و مایکوباکتریایی میشود (۳۸، ۵۳، ۵۴). اکثریت بیماران در سنین زیر ۵ سال تظاهر میابند اما در سنین بزرگسالی هم ممکن است در فرمهای اتوزومال مغلوب علایم بروز کند. بیشتر افراد با عفونتهای مکرر در غدد لنفاوی، ریه ها، کبد، استخوان و پوست مراجعه میکنند. شایعترین تظاهر اولیه لنفادنیت گزارش شد. ولی پنومونی در ۷۰ تا ۸۰ درصد بیماران وجود داشته که انرا به صورت کلی شایعترین عفونت در این بیماران میتوان به حساب آورد. گرانولوما عارضه شایع بیماری است که حتی میتوان قبل از تشخیص بیماری هم در فرد پیدا کرد. گرانولوم میتواند ارگانهای مختلفی را درگیر کند اما دستگاه گوارش و ادراری بیشتر مبتلا میشوند (۵۵، ۵۶). بیماران مبتلا به CGD در کنار نقص ایمنی از علایم auto

induction به صورت کوتاه مدت استفاده شود (۶۴). این دارو علی رغم اینکه پیش آگهی بیماران با عوارض التهابی را بهبود میبخشد اما ریسک عفونت را افزایش میدهد. لذا مصرف آن باید در موارد خاص با علایم شدید که منتظر پیوند مغز استخوان هستند مدنظر قرار گیرد. مصرف کورتون در کولیتها موثر است اما در موارد عفونت فعال کنتراندیکاسیون دارد (۶۵).

نتیجه گیری

التهاب گرانولوماتوز یک واکنش ازدیاد حساسیت تاخیری سیستم ایمنی به عوامل خارجی است که توسط ماکروفاژها واسطه گری میشود. این وضعیت در جهت محدود کردن پاتوژنها میباشد. اما گاهی در شرایط التهابی خاص و بیماریهای اتوایمیون نیز گرانولوم تشکیل میشود. وجود این ضایعات در ارگانهای مختلف بدن میتواند اختلالات شدیدی را در عضو بوجود بیاورد. تعدادی از بیماریهای نقص ایمنی اولیه توانایی ایجاد وضعیتهای خود ایمنی و التهابات گرانولوماتوز را دارند. بنابراین به غیر از ناخوشیهای ناشی از عفونتهای مکرر، عوارض غیر عفونی نیز این افراد را تهدید میکند که قطعا در پیش آگهی بیماران نیز تاثیر مهمی خواهد گذاشت. تشخیص و درمان به موقع این اختلالات التهابی که گاهی بروز آنها میتواند قبل از تظاهرات عفونی در این بیماران باشد در بهبود پروگنوز بیماری موثر خواهد بود. در برخی موارد کشف ضایعات گرانولوماتوز در بعضی افراد میتواند یک راهنمای تشخیصی خوبی باشد برای بیماریهای نقص ایمنی اولیه که هنوز علایم و عوارض عفونی در آنها ظاهر نشده است. مکانیسمهای پاتوفیزیولوژیک التهابات گرانولوماتوز در بیماران نقص ایمنی اولیه به صورت کامل مشخص نشده و لذا در درمان آنها نیز بسته به شرایط بیمار اختلاف نظر وجود دارد. مطالعات داروهای مثل کورتیکواستروئیدها و ایمونوساپرسیوها در درمان بیماران استفاده کرده اند که تاثیرات خوبی مشاهده کرده اند. لذا مصرف این داروها باید براساس شرایط بیمار، شدت التهاب گرانولوماتوز، عوارض ناشی از آن و وجود عفونت فعال قارچی یا باکتریایی صورت گیرد.

التهاب گرانولوماتوز یک واکنش ازدیاد حساسیت تاخیری سیستم ایمنی به عوامل خارجی است که توسط ماکروفاژها واسطه گری میشود. این وضعیت در جهت محدود کردن پاتوژنها میباشد. اما

inflammatory مثل تشکیل گرانولوم، کولیتهای شبه کرون و فیروز ریوی نیز رنج میرند (۵۷). مکانیسمهای دقیق واکنشهای hyper inflammatory هنوز مشخص نشده است. نوتروفیلهای بیماران مبتلا به CGD افزایش بیان ژنهای پیش التهابی دارند. با تحریک آنها با لیگاند های TLR2,4 افزایش تولید سایتوکاینهای پیش التهابی به صورت جالبی مستقل از فعالیت سیستم آنزیمی NADPH oxidase دارند (۵۸، ۵۹). کاهش آپوپتوزیس نوتروفیلها، عدم تعادل رستورهای سیستم ایمنی ذاتی، تحریک سلولهای TH17 و افزایش فعالیت inflammasome مکانیسمهای احتمالی پروسه های اتواینفلما توری در بیماران CGD است. در بسیاری از بیماران CGD علایم گوارشی وجود دارد. در هر قسمتی از دستگاه گوارش از دهان تا مقعد میتواند در گیری وجود داشته باشد. دیس موتیلیتی و تنگی در مری، انسداد و تنگی در انتروم (در ۱۶٪ موارد)، التهاب گرانولوماتوز روده کوچک و افسه های پری آنال از تظاهرات گوارشی بیماران است (۶۰). علایم سیستم ادراری در بیماران CGD شایع نیست و در ۱۰-۱۳ درصد افراد دیده میشود (۶۱). سودوتومورهای مثانه هم گزارش شده است که اگر در محل اتصال حالب به مثانه باشد باعث انسداد و هیدروپورترونفروز میشود (۶۲). گرانولوماها در CGD غیر کازیفیه هستند و ارگانهای متعددی را مثل دستگاه گوارش، سیستم ادراری، مغز، کبد، طحال و ریه ها رامیتوانند درگیر کنند. درمان عوارض التهابی دشوار است و شامل کورتیکواستروئیدها با دوز کم و دیگر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی میباشد (۶۳). بنابراین استفاده محتاطانه از کورتیکواستروئیدها برای حملات حاد گرانولوماتوز در ریه ها، روده ها و سیستم ادراری و همچنین برای IBD (inflammatory bowel disease) لازم است. سیستمیت گرانولوماتوز خیلی سریع به کورتون جواب میدهد و سپس باید طرف شش هفته دوز کاهش یابد. درمان خط اول IBD در موارد شدید پردنیزولون است که طی چند ماه باید کاهش دوز یابد. در مواردی که طولانی مدت کورتیکواستروئیدها لازم است پروفیلاکسی ضد قارچ هم باید داده شود و در موارد مقاوم به کورتون Anti-TNF میتواند به عنوان remission

گاهی در شرایط التهابی خاص و بیماریهای اتوایمیون نیز گرانولوم تشکیل میشود. وجود این ضایعات در ارگانهای مختلف بدن میتواند اختلالات شدیدی را در عضو بوجود بیاورد. تعدادی از بیماریهای نقص ایمنی اولیه توانایی ایجاد وضعیتهای خود ایمنی و التهابات گرانولوماتوز را دارند. بنابراین به غیر از ناخوشیهای ناشی از عفونتهای مکرر، عوارض غیر عفونی نیز این افراد را تهدید میکند که قطعا در پیش آگهی بیماران نیز تاثیر مهمی خواهد گذاشت. تشخیص و درمان به موقع این اختلالات التهابی که گاهی بروز آنها میتواند قبل از تظاهرات عفونی در این بیماران باشد در بهبود پروگنوز بیماری موثر خواهد بود. در برخی موارد کشف ضایعات گرانولوماتوز در بعضی افراد میتواند یک راهنمای

تشخیصی خوبی باشد برای بیماریهای نقص ایمنی اولیه که هنوز علایم و عوارض عفونی در آنها ظاهر نشده است. مکانیسمهای پاتوفیزیولوژیک التهابات گرانولوماتوز در بیماران نقص ایمنی اولیه به صورت کامل مشخص نشده و لذا در درمان آنها نیز بسته به شرایط بیمار اختلاف نظر وجود دارد. مطالعات داروهایی مثل کورتیکواستروئیدها و و ایمونوساپرسیوها در درمان بیماران استفاده کرده اند که تاثیرات خوبی مشاهده کرده اند. لذا مصرف این داروها باید براساس شرایط بیمار، شدت التهاب گرانولوماتوز، عوارض ناشی از آن و وجود عفونت فعال قارچی یا باکتریایی صورت گیرد.

References

1. Pagán AJ, Ramakrishnan L. The formation and function of granulomas. Annual review of immunology. 2018;36:639-65.
2. Williams GT, Williams WJ. Granulomatous inflammation--a review. Journal of clinical pathology. 1983;36(7):723-33.
3. Co DO, Hogan LH, Il-Kim S, Sandor M. T cell contributions to the different phases of granuloma formation. Immunology letters. 2004;92(1-2):135-42.
4. Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. Journal of clinical tuberculosis and other Mycobacterial Diseases. 2017;7:1-12.
5. Sacco KA, Gazzin A, Notarangelo LD, Delmonte OM. Granulomatous inflammation in inborn errors of immunity. Frontiers in Pediatrics. 2023;11:1110115.
6. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. Journal of investigational allergology & clinical immunology. 2020;30(1):14-34.
7. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Latif A, Tabassomi F, Shokuhfar T, Torabi Sagvand B, et al. Long-term evaluation of a historical cohort of Iranian common variable immunodeficiency patients. Expert Review of Clinical Immunology. 2014;10(10):1405-17.
8. Asgardoost MH, Azizi G, Yazdani R, Sohani M, Pashangzadeh S, Kalantari A, et al. Monogenic primary immunodeficiency disorder associated with common variable immunodeficiency and autoimmunity. International archives of allergy and immunology. 2020;181(9):706-14.
9. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). Clinical Immunology. 2010;134(2):97-103.
10. Pashangzadeh S, Delavari S, Shad T, Salami F, Rasouli S, Yazdani R, et al. Non-Infectious Complications in B-Lymphopenic Common Variable Immunodeficiency. Journal of investigational allergology & clinical immunology. 2023:0.-

11. Mannina A, Chung JH, Swigris JJ, Solomon JJ, Huie TJ, Yunt ZX, et al. Clinical predictors of a diagnosis of common variable immunodeficiency-related granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(7):1042-9.
12. Cinetto F, Scarpa R, Carrabba M, Firinu D, Lougaris V, Buso H, et al. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID): a multicenter retrospective study of patients from Italian PID referral centers. *Frontiers in immunology*. 2021;12:627423.
13. van Stigt AC, Dik WA, Kamphuis LS, Smits BM, van Montfrans JM, van Hagen PM, et al. What works when treating granulomatous disease in genetically undefined CVID? A systematic review. *Frontiers in immunology*. 2020;11:606389.
14. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(7):1650-7.
15. Abyazi ML, Bell KA, Gyimesi G, Baker TS, Byun M, Ko HM, et al. Convergence of cytokine dysregulation and antibody deficiency in common variable immunodeficiency with inflammatory complications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(1):315-26. e9.
16. Lamers OA, Smits BM, Leavis HL, de Bree GJ, Cunningham-Rundles C, Dalm VA, et al. Treatment strategies for GLILD in common variable immunodeficiency: a systematic review. *Frontiers in immunology*. 2021;12:606099.
17. Fleisher TA, Levinson AI. Autoimmunity in Primary Immunodeficiency Disorders. *The Autoimmune Diseases: Elsevier*; 2014. p. 403-18.
18. Poto R, Pecoraro A, Ferrara AL, Punziano A, Lagnese G, Messuri C, et al. Cytokine dysregulation despite immunoglobulin replacement therapy in common variable immunodeficiency (CVID). *Frontiers in immunology*. 2023;14.
19. Hajjar J, Voigt A, Conner M, Swennes A, Fowler S, Calarge C, et al. Common variable immunodeficiency patient fecal microbiota transplant recapitulates gut dysbiosis. 2023.
20. Varricchi G, Poto R, Ianaro G, Punziano A, Marone G, Gasbarrini A, et al. Gut microbiome and common variable immunodeficiency: Few certainties and many outstanding questions. *Frontiers in immunology*. 2021;12:712915.
21. Boursiquot J-N, Gérard L, Malphettes M, Fieschi C, Galicier L, Boutboul D, et al. Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *Journal of clinical immunology*. 2013;33:84-95.
22. Najem CE, Springer J, Prayson R, Culver DA, Fernandez J, Tavee J, et al., editors. Intra cranial granulomatous disease in common variable immunodeficiency: case series and review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 2018: Elsevier.
23. Aranda CS, Guimarães RR, de Gouveia-Pereira Pimentel M. Combined immunodeficiencies. *Jornal de pediatria*. 2021;97 Suppl 1(Suppl 1):S39-s48.
24. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(4):1450-8.
25. Liu H, Yang H, Xu H, Liu J, Tang X, Li H, et al. New clinical aspects of immune dysregulation in atypical severe combined immunodeficiency due to mutations in IL2RG and RAG1. 2022.

26. Sharapova SO, Migas A, Guryanova I, Aleshkevich S, Kletski S, Durandy A, et al. Late-onset combined immune deficiency associated to skin granuloma due to heterozygous compound mutations in RAG1 gene in a 14 years old male. *Human Immunology*. 2013;74(1):18-22.
27. Van Horn SA, Johnson KM, Childs JM. Rheumatoid-nodule-like cutaneous granuloma associated with recombinaise activating gene 1-deficient severe combined immunodeficiency: A rare case. *Journal of cutaneous pathology*. 2018;45(12):940-3.
28. De Ravin SS, Cowen EW, Zarembek KA, Whiting-Theobald NL, Kuhns DB, Sandler NG, et al. Hypomorphic Rag mutations can cause destructive midline granulomatous disease. *Blood*. 2010;116(8):1263-71.
29. Schuetz C, Huck K, Gudowius S, Megahed M, Feyen O, Hubner B, et al. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):2030-8.
30. Scarselli A, Di Cesare S, Di Matteo G, De Matteis A, Ariganello P, Romiti ML, et al. Combined immunodeficiency due to JAK3 mutation in a child presenting with skin granuloma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(3):948-51.e5.
31. Leclerc-Mercier S, Moshous D, Neven B, Mahlaoui N, Martin L, Pellier I, et al. Cutaneous granulomas with primary immunodeficiency in children: a report of 17 new patients and a review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2019;33(7):1412-20.
32. Gregoriou S, Trimis G, Charissi C, Kalogeromitros D, Stefanaki K, Rigopoulos D. Cutaneous granulomas with predominantly CD8+ lymphocytic infiltrate in a child with severe combined immunodeficiency. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2008;12(5):246-8.
33. Zhang S, Schlott B, Görlach M, Grosse F. DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) phosphorylates nuclear DNA helicase II/RNA helicase A and hnRNP proteins in an RNA-dependent manner. *Nucleic acids research*. ۱۰۰:۱۰۳۲;۲۰۰۴.
34. Mathieu A-L, Verronese E, Rice GI, Fouyssac F, Bertrand Y, Picard C, et al. PRKDC mutations associated with immunodeficiency, granuloma, and autoimmune regulator-dependent autoimmunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. ۲۰۱۵۷۸-۸۸:(۶)۱۳۵;۱۵e5.
35. Woodbine L, Neal JA, Sasi N-K, Shimada M, Deem K, Coleman H, et al. PRKDC mutations in a SCID patient with profound neurological abnormalities. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(7):2969-80.
36. Esenboga S, Akal C, Karaatmaca B, Erman B, Dogan S, Orhan D, et al. Two siblings with PRKDC defect who presented with cutaneous granulomas and review of the literature. *Clinical Immunology*. 2018;197:1-5.
37. Woelke S, Valesky E, Bakhtiar S, Pommerening H, Pfeffermann L, Schubert R, et al. Treatment of granulomas in patients with ataxia telangiectasia. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2000.
38. Khalili A. A Review of Primary Immunodeficiency Diseases with Skin Manifestations. *SSU_Journals*. 2022;29(10):4164-79.
39. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2016;11(1):1-21.

40. Chiam L, Verhagen M, Haraldsson A, Wulffraat N, Driessen G-J, Netea M, et al. Cutaneous granulomas in ataxia telangiectasia and other primary immunodeficiencies: reflection of inappropriate immune regulation? *Dermatology*. 2011;223(1):13-9.
41. 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.
42. Szczawińska-Popłonyk A, Ossowska L, Jończyk-Potoczna K. Granulomatous Liver Disease in Ataxia-Telangiectasia With the Hyper-IgM Phenotype: A Case Report. *Front Pediatr*. 2020;8:570330.
43. Law-Ping-Man S, Toutain F, Rieux-Laucat F, Picard C, Kammerer-Jacquet S, Magérus-Chatinet A, et al. Chronic granulomatous skin lesions leading to a diagnosis of TAP 1 deficiency syndrome. *Pediatric dermatology*. 2018;3:(۶)e375-e7.
44. Konstantinou P, Kanariou M, Giliani SC, Pantelidaki A, Kokolakis A, Tosca A. Transporter associated with antigen processing deficiency syndrome: case report of an adolescent with chronic perforated granulomatous skin lesions due to TAP 2 mutation. *Pediatric dermatology*. 2013;30(6):e223-e5.
45. Villa-Forte A, de la Salle H, Fricker D, Hentges F, Zimmer J. HLA class I deficiency syndrome mimicking Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(8):2579-82.
46. Zimmer J, Andres E, Donato L, Hanau D, Hentges F, De La Salle H. Clinical and immunological aspects of HLA class I deficiency. *Qjm*. 2005;98(10):719-27.
47. Vakkilainen S, Taskinen M, Mäkitie O. Immunodeficiency in cartilage-hair hypoplasia: Pathogenesis, clinical course and management. *Scand J Immunol*. 2020;92(4):e12913.
48. Notarangelo LD, Roifman CM, Giliani S. Cartilage-hair hypoplasia: molecular basis and heterogeneity of the immunological phenotype. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2008;8(6):534-9.
49. Moshous D, Meyts I, Fraitag S, Janssen CE, Debré M, Suarez F, et al. Granulomatous inflammation in cartilage-hair hypoplasia: risks and benefits of anti-TNF- α mAbs. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(4):847-53.
50. Crahes M, Saugier-veber P, Patrier S, Aziz M, Pirot N, Brasseur-Daudruy M, et al. Foetal presentation of cartilage hair hypoplasia with extensive granulomatous inflammation. *European journal of medical genetics*. ۲۰۲۰;(۷۵):۲۰۱۳.
51. McCann LJ, McPartland J, Barge D, Strain L, Bourn D, Calonje E, et al. Phenotypic variations of cartilage hair hypoplasia: granulomatous skin inflammation and severe T cell immunodeficiency as initial clinical presentation in otherwise well child with short stature. *J Clin Immunol*. 2014;34(1):42-8.
52. Yu HH, Yang YH. Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review. 2021;61(2):101-13.
53. Justiz-Vaillant AA, Williams-Persad AF. Chronic Granulomatous Disease (CGD): Commonly Associated Pathogens, Diagnosis and Treatment. 2023;11(9).
54. Rezaei N, Ghaffari J, Khalili A, Dabbaghzadeh A, Ghaffari N, Abolhassani H, et al. Congenital defects of phagocytes. *Inborn Errors of Immunity: Elsevier*; 2021. p. 155-217.
55. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics*. 2004;114(2):462-8.
56. Yu JE, Azar AE, Chong HJ, Jongco AM, 3rd, Prince BT. Considerations in the Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018;7(suppl_1):S6-s11.

57. Rieber N, Hector A, Kuijpers T, Roos D, Hartl D. Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease. *Journal of Immunology Research*. 2012;2012.
58. Kobayashi SD, Voyich JM, Braughton KR, Whitney AR, Nauseef WM, Malech HL, et al. Gene expression profiling provides insight into the pathophysiology of chronic granulomatous disease. *The Journal of Immunology*. 2004;172(1):636-4.۳
59. Bylund J, MacDonald KL, Brown KL, Mydel P, Collins LV, Hancock RE, et al. Enhanced inflammatory responses of chronic granulomatous disease leukocytes involve ROS-independent activation of NF- κ B. *European journal of immunology*. 2007;37(4):1087-96.
60. Towbin AJ, Chaves I. Chronic granulomatous disease. *Pediatric radiology*. 2010;40(5):657-68; quiz 792-3.
61. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston Jr RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine*. 2000;79(3):155-69.
62. Kis É, Verebély T, Mészner Z. Inflammatory pseudotumor of the bladder in chronic granulomatous disease. *Pediatric Nephrology*. 2002;17:220-1.
63. 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.
64. Seger R. Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med*. 2010;68(11):334-40.
65. Justiz-Vaillant AA, Williams-Persad AF-A, Arozarena-Fundora R, Gopaul D, Soodeen S, Asin-Milan O, et al. Chronic Granulomatous Disease (CGD): Commonly Associated Pathogens ,Diagnosis and Treatment. *Microorganisms*. 2023;11(9):2233.

Review article

Granulomatous inflammation in patients with primary immunodeficiency

Received: 13/01/2024 - Accepted: 01/06/2024

Abbas Khalili ^{1*}

¹ Assistant Professor, Department of Pediatrics, Shahid Sadoughi Hospital, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Email:
abbas_khalili_30@yahoo.com

Abstract

Background: Granuloma is a delayed type hypersensitivity reaction in response to foreign material. It is manifested by the organized accumulation of mature mononuclear macrophages. Sometimes granuloma may be formed in the absence of external factors. In addition to infectious agents, autoimmune diseases and primary immune deficiencies can cause granuloma. A number of primary immune deficiencies can cause autoimmune disorders and granulomatous inflammation, so these people in addition to frequent infections suffer from non-infectious complications that can have an important effect on prognosis. In this review, we intended to have an overview of primary immunodeficiency diseases with granulomatous inflammation and evaluate the effects of these lesions on the prognosis and course of the disease. Article search was performed by Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases. We tried to use the latest and most reliable articles in English and Persian language that are related to our topic. The best articles were selected as references after evaluation of the journal and methodology of the paper.

Conclusion: Timely diagnosis and treatment of inflammatory conditions, which sometimes appear before infectious manifestations, will be effective in improving the prognosis of the disease. The treatment of these patients with immunosuppressive drugs and corticosteroids should be based on several factors such as: patient's condition, severity of granulomatous inflammation, and presence of active fungal or bacterial infection.

Keywords: granuloma, primary immunodeficiency, granulomatous inflammation, autoimmunity

Acknowledgement: There is no conflict of interest