

به نام خدا

دکتر پریسا آشورنیا
آلرژیست و ایمونولوژیست بالینی
استادیار دانشگاه تهران

شیوع بیماری های نقص ایمنی در ایران و جهان



- بیماری های نقص ایمنی اولیه، گروهی از اختلالات ژنتیکی نادر هستند، که از طریق مکانیسم های مختلف، سیستم ایمنی بدن را تضعیف می کنند.
- شناسایی و درمان به موقع این بیماری ها، حیاتی است.

- اولین بیماری نقص ایمنی شناخته شده آگاماگلوبولینمی بروتون (XLA) است که در سال ۱۹۵۲ توسط دکتر بروتون توصیف شد.

این بیماری با فقدان آنتی بادی ها و نقص در سیستم ایمنی همراه است.



• اولین طبقه بندی بیماری‌های نقص ایمنی اولیه (PID) که در سال ۱۹۹۸ توسط کمیته تخصصی بیماری‌های نقص ایمنی اولیه در آمریکا

(The American Society for Clinical Immunology (ASCI)) ارائه شد، مبتنی بر نوع نقص ایمنی است که در سیستم ایمنی بدن رخ می‌دهد.

این طبقه بندی، بیماری‌های نقص ایمنی اولیه را به چندین گروه اصلی تقسیم می‌کند:

1. نقص ایمنی ترکیبی
2. کمبود آنتی‌بادی
3. نقص در ایمنی ذاتی
4. اختلالات خود التهابی
5. اختلالات سلولی فاگوسیتیک
6. نقص در عملکرد سلول T
7. کمبود در سیستم کمپلمان
8. اختلال در تنظیم ایمنی

• آخرین طبقه‌بندی بیماری‌های نقص ایمنی اولیه توسط
اتحادیه بین‌المللی انجمن‌های ایمنی‌شناسی

(International Union of Immunological Societies)

انجام شده و به ۱۰ گروه اصلی تقسیم‌بندی شده است.

این گروه‌ها شامل نقص ایمنی ترکیبی، کمبود آنتی‌بادی،

نقص در ایمنی ذاتی، اختلالات خود التهابی،

اختلالات سلولی فاگوسیتیک، نقص در عملکرد سلول T،

کمبود در سیستم کمپلمان، اختلال در تنظیم

ایمنی، اختلالات در پاسخ ایمنی به عفونت‌های ویروسی و نقص در سیتوکین‌ها هستند.

• بیش از 500 نوع اختلال نقص ایمنی اولیه شناسایی شده است.

این اختلالات معمولاً از بدو تولد وجود دارند، اما ممکن است بسته به نوع موتاسیون در هر زمانی از زندگی فرد، حتی در نوجوانی و یا بزرگسالی خود را نشان دهد.

IV. Diseases of immune dysregulation. (b) Syndromes with Autoimmunity and Others			
Syndromes with Autoimmunity			Immune Dysregulation with Colitis
ALPS: Autoimmune Lymphoproliferative Sd Chronic adenopathy Splenomegaly, defective lymphocyte apoptosis.	Regulatory T Cell Defects ?		
	No	Yes	
ALPS-FAS. TNFRSF6. AD or AR. Autoimmune cytopenias, increased lymphoma risk, NI/increased IgA/IgA, elevated serum FasL, IL-10, vitamin B12.	APECED: Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy (APS-1). AIRE. AR/AD. Hypoparathyroidism hypothyroidism, adrenal insufficiency, diabetes, gonadal dysfunction and other endocrine abnormalities, chronic mucocutaneous candidiasis, dental enamel hypoplasia, alopecia, enteropathy, pernicious anemia.	ITCH deficiency. ITCH. AR. Early-onset chronic lung disease (Interstitial pneumonitis), thyroiditis, type I diabetes, chronic diarrhea, enteropathy, and hepatitis, developmental delay, dysmorphic facial features.	IL-10R def. AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis, lymphoma. IL10RA (Leukocytes unresponsive to IL-10). IL10RB. Leukocytes unresponsive to IL-10, IL-22, IL-26, IL-28A, IL-28B, IL-29.
ALPS-FASLG. TNFRSF6. AR. Autoimmune cytopenias, SLE, soluble FasL is not elevated	FADD deficiency.* FADD. AR. Functional hyposplenism, bacterial and viral infections, recurrent episodes of encephalopathy and liver dysfunction.	Prolidase deficiency. PEPD. AR. Chronic skin ulcers, eczema, infections. Auto-abs common.	RIPK1 def. RIPK1. AR. Recurrent infections, progressive polyarthritis. Low Tc, low or nil Bc.
ALPS-Caspase10*. CASP10. AD.	JAK1 GOF**. JAK1. AD GOF. HSM, eosinophilic enteritis, thyroid disease, viral infections. Eosinophilia.	SOCS1 deficiency. SOCS1. AD (haploinsufficiency) Recurrent bacterial infections, severe multisystemic autoimmunity, ITP, AIHA, SLE, GM, HSM, psoriasis, arthritis, thyroiditis, hepatitis, risk of COVID19/MIS-C, neutropenia, lymphopenia, incomplete penetrance. ↓ CD4/CD8 Tc. ↑ naive Bc; ↓ sw memory.	IL-10 def*. IL10. AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis. No functional IL-10 secretion.
Caspase 8 def*. CASP8. AR. Bacterial/viral infections, Hypogammag, defective lymphocyte activation. Slightly increased DNT cells.		Tripeptidyl-Peptidase II Deficiency**. TPP2. AR. Variable lymphoproliferation, severe autoimmune cytopenias, hypergammag, recurrent infections. Decreased Tc and Bc.	TGFB1 def*. TGFB1. AR. Recurrent viral infections, microcephaly, and encephalopathy. Decreased T cell proliferation in response to anti-CD3.
POCD1 deficiency**. POCD1. AR. Tuberculosis, autoimmunity (T1D, hypothyroidism and JIA), fatal pulmonary autoimmunity, HSM, ↑ IgG/IgA, anti-insulin autoAb. Mildly lymphopenia. ↑ DNT. NI Bc.		IKAROS GOF*. IKZF1. AD GOF. Multiple autoimmune features (diabetes, colitis, thyroiditis), allergy, lymphoproliferation, Evans Syndrome, recurrent infections. Normal/mildly decreased Bc.	ELF4 def*. ELF4. XL. Early onset mucosal autoinflammation/ IBD, fevers and ulcers, Hyper inflammatory macrophages. NI IgM, G, A. ↓ responses to live viral vaccines. NI Tc and Bc.
		FERMT1 deficiency. FERMT1. AR. Dermatitis (congenital blistering, skin atrophy, photosensitivity, skin fragility, and scaling), intracellular accumulation of IgG, IgM, IgA, and C3 in colloid bodies under the basement membrane	NFATS haploinsufficiency**. NFATS. AD. Recurrent Sinopulmonary infections. Decreased memory Bc and plasmablasts.
		CTLA4 deficiency (ALPSV). CTLA4. AD. Autoimmune cytopenias, enteropathy, interstitial lung disease, extra-lymphoid lymphocytic infiltration recurrent infections. Impaired function of Tregs. ↓ Tc and Bc.	IL21 def.** IL21. AR. Severe early onset colitis. Tc: NI / low function. Hypogammaglobulinemia, poor specific antibody responses; ↑ IgE
		LRBA deficiency. LRBA. AR. Recurrent infections, inflammatory bowel disease, autoimmunity. ↓ IgG/IgA in most. ↓ or NI Bc. ↓ or NI CD4 numbers, Tc dysregulation.	
		STAT3 GOF mutation. STAT3. AD. Lymphoproliferation, solid organ autoimmunity, recurrent infections. Enhanced STAT3 signaling, leading to increased Th17 cell differentiation, lymphoproliferation and autoimmunity. ↓ Tregs and impaired function. ↓ Tc and Bc.	
		BACH2 deficiency. BACH2. AD. Lymphocytic colitis, sinopulmonary infections. Impaired memory Bc development. Progressive Tc lymphopenia.	
		CD25 deficiency*. IL2RA. AR. Lymphoproliferation, autoimmunity, impaired Tc proliferation. No CD4+CD25+ cells with impaired function of Tregs cells.	
		CD122 deficiency. IL2RB. AR. Lymphoproliferation, lymphadenopathy, HSM, AIHA, dermatitis, enteropathy. Hypergammag, viral (EBV, CMV) infections	
		DEF6 deficiency*. DEF6. AR. HSM, enteropathy, cardiomyopathy, recurrent infections. ↓ Tc, ↓ or NI Bc.	

• اهمیت مطالعات اپیدمیولوژیک:

درک الگوهای شیوع کمک به تخصیص منابع درمانی می‌کند.
بهبود پروتکل‌های تشخیصی را امکان‌پذیر می‌سازد.

• جایگاه ایران در مطالعات جهانی:

انجمن آسم و آلرژی ایران پیشگام جمع‌آوری داده‌های منظم است.
همکاری نزدیک با مراکز بین‌المللی دارد.

- نقایص ایمنی اولیه به نسبت نقایص ایمنی ثانویه از شیوع کمتری برخوردار است و اصطلاحاً به بیماری‌های نادری اطلاق می‌شوند، با پیشرفت‌هایی که در علم ژنتیک و علم ایمونولوژی رخ داد و شناسایی این بیماری‌ها دقیق‌تر و زودتر صورت گرفت، مشخص شد که میزان نادر بودن آنها به آن مقداری که قبلاً تصور می‌شد، نیست و قابل ملاحظه و مهم هستند.

- شیوع آنها قبلاً یک به 10 هزار تخمین زده می‌شد، الان یک به حدود 1200 تا 2000 نفر اطلاق می‌شود و شیوع نسبتاً بیشتری است، نکته مهم‌تر این است که تاکنون حدود 10 میلیون نفر مبتلا به این بیماری در سراسر جهان شناخته شده و تخمین زده می‌شود هنوز 70 تا 90 درصد افرادی که به طور واقع به این گروه بیماری‌ها مبتلا هستند، شناسایی نشدند و این عدم شناسایی باعث می‌شود که درمان و پیگیری لازم برای آنها صورت نگیرد و درمان‌های ناقص باعث مشکلات زیادی برای این بیماران شود.

□ در ایران نیز مطالعات مختلفی انجام شده است:

- **اختلالات هومورال** شایعترین نوع نقایص ایمنی در مطالعات مختلف در ایران بوده است.
- به طور کلی تفاوت‌های عمده‌ای در فراوانی انواع مختلف بیماری‌های PID در مناطق مختلف یک کشور وجود دارد. بنابراین، گزارش داده‌های محلی می‌تواند ایده‌های بهتری برای بهبود استراتژی‌های سیستم مراقبت‌های بهداشتی محلی و کیفیت مراقبت از بیماران PID ارائه دهد.



• بیانات مرحوم پروفیسور اصغر آقامحمدی
درباره ی تاریخچه تاسیس ثبت بیماری های
نقص ایمنی اولیه در ایران:

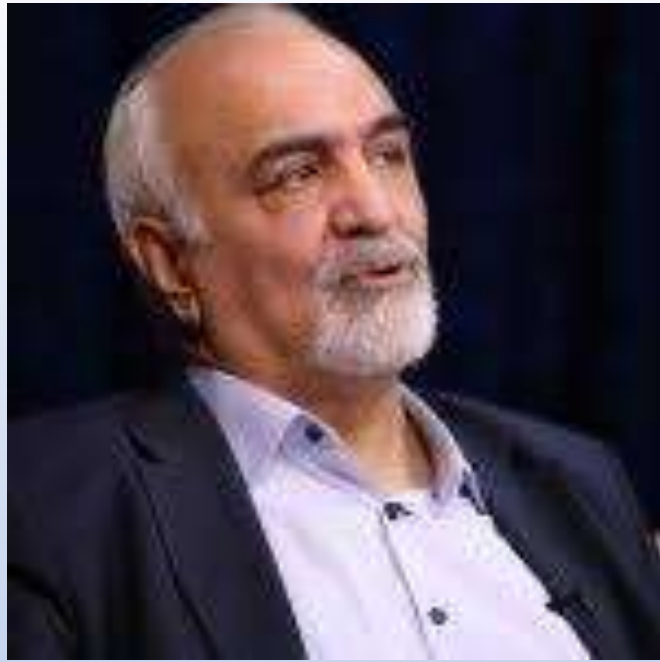
• برنامه های ثبت بیماری ها نقش مهم و انکارناپذیری
در توسعه تحقیقات علوم پایه و بالینی دارد و این
سیستم ثبت می تواند مبنای تحقیقات اصیل علمی باشد،
همچنین برنامه های ثبت بیماریها و پیامدهای سلامت می
توانند نقش مهمی در حل مشکلات سلامت داشته باشند و
شواهد لازم برای تصمیمات مدیران و ذینفعان مختلف تولید کنند.

• اهداف ثبت بیماری ها:

- تعیین فراوانی بیماری های نقص ایمنی
- دسترسی به حجم قابل ملاحظه بیماران نقص ایمنی جهت انجام مطالعات پژوهشی
- فالو آپ بیماران ثبت شده و آگاهی از عوارض ایجاد شده در بیماران

• با تصویب طرح برنامه ثبت بیماران نقص ایمنی با هدف تعیین فراوانی بیماری های نقص ایمنی ایران در دانشگاه علوم پزشکی تهران، برنامه رجیستری بیماران نقص ایمنی در ایران در سال **1378** راه اندازی گردید.

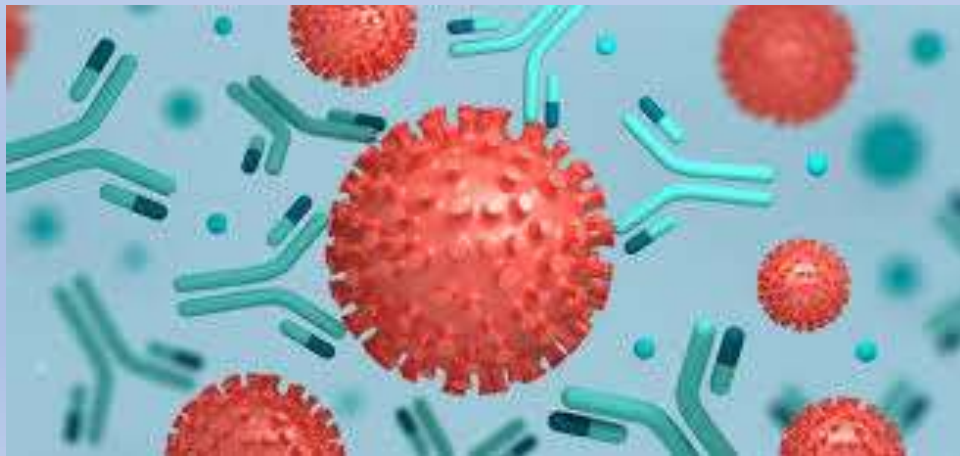
در اجرای این برنامه، برای ثبت اطلاعات بیماران پرسشنامه و نرم افزار اختصاصی طراحی و تهیه گردید و اطلاعات تمامی بیماران مبتلا به نقص ایمنی تشخیص داده شده وارد پرسشنامه و نرم افزار رجیستری گردید.



به مرور با ثبت بیماران نقص ایمنی تشخیص داده شده در بین سال های 1365 تا 1381 به تعداد 440 بیمار مبتلا به نقص ایمنی ثبت گردید و مقاله اولین گزارش ثبت بیماران نقص ایمنی در ژورنال کلینیکال ایمونولوژی منتشر گردید. در گزارش چهار رجیستری که در سال 2018 در ژورنال کلینیکال ایمونولوژی منتشر شده است، نیز تعداد 3056 بیمار جدید در طی 5 سال (1392-1397) تشخیص داده شده و ثبت گردیده اند.

- روند ثبت بیماران در طی 19 سال گذشته نشان می دهد که سالیانه تعداد 200-250 بیمار جدید تشخیص داده می شوند و به سامانه رجیستری اضافه می شوند.

- مقایسه نتایج بیماران ثبت شده در ایران با سایر رجیستری‌های نقص ایمنی در سایر کشورهای آسیایی و اروپایی نشان می‌دهد بیماری نقص ایمنی اولیه با الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب مانند آتاکسی‌تلانژکتازی، CGD و CVID در ایران از فراوانی بالاتری برخوردار است که موید وجود میزان بالای ازدواج‌های فامیلی در ایران است.
- بیماری‌های نقص ایمنی اولیه را بر اساس آخرین طبقه‌بندی در ده گروه تقسیم‌بندی کرده‌اند. مطالعه فراوانی بیماری‌های نقص ایمنی در ایران و سایر کشورها نشان می‌دهد که حدود نیمی از بیماری‌های نقص ایمنی اولیه را کمبود آنتی‌بادی تشکیل می‌دهد.



• عوامل تأثیرگذار بر تفاوت آمار شیوع در ایران و جهان:
✓ ژنتیک:

- ازدواج‌های فامیلی در ایران شایع‌تر است. این امر باعث افزایش احتمال بروز بیماری‌های اتوزومال مغلوب می‌شود.
- تنوع ژنتیکی در جمعیت ایران الگوهای متفاوتی را ایجاد می‌کند. این الگوها با آمارهای جهانی تفاوت دارند.

✓ روش‌های تشخیص:

- دسترسی محدود به آزمایش‌های تشخیصی پیشرفته وجود دارد.
- آگاهی پزشکان از علائم نقص ایمنی اولیه متفاوت است. این تفاوت بر میزان تشخیص تأثیر می‌گذارد.

✓ سیستم رجیستری:

- نظام ثبت بیماری‌ها در ایران یکپارچه نیست. این مسئله باعث ثبت ناقص موارد می‌شود.
- پیگیری بیماران با چالش‌هایی روبروست.

• چالش‌های تشخیص و گزارش‌دهی اختلالات نقص ایمنی:

- کمبود امکانات تشخیصی

محدودیت دسترسی به آزمایش‌های پیشرفته ایمونولوژی

- آگاهی پایین پزشکان

عدم آشنایی کافی با علائم و نشانه‌های اختلالات نقص ایمنی

- فقدان سیستم ثبت جامع و یکپارچه برای بیماران

- هزینه‌های بالای تشخیص

- در دسترس نبودن امکانات تشخیصی در سراسر کشور

- تأثیرات اجتماعی-اقتصادی اختلالات نقص ایمنی در ایران:

- ✓ هزینه‌های درمانی سنگین

- هزینه سالانه درمان: ۵۰ تا ۲۰۰ میلیون تومان برای هر بیمار

- ✓ کاهش بهره‌وری

- از دست رفتن روزهای کاری و تحصیلی برای بیماران و خانواده‌ها

- ✓ فشار روانی

- افزایش استرس، افسردگی و اضطراب در بیماران و خانواده‌ها

- ✓ تأثیر بر کیفیت زندگی

- محدودیت‌های اجتماعی و کاهش شاخص‌های کیفیت زندگی

- استراتژی‌های ملی برای مدیریت و درمان اختلالات نقص ایمنی
- غربالگری نوزادان
- اجرای برنامه‌های غربالگری برای تشخیص زودهنگام در نوزادان
- دسترسی به داروهای تخصصی
- تأمین ایمونوگلوبولین‌ها و داروهای تخصصی با پوشش بیمه‌ای
- تأسیس مراکز تخصصی
- ایجاد مراکز درمانی تخصصی در استان‌های مختلف کشور
- حمایت از تحقیقات
- تخصیص بودجه برای تحقیقات در زمینه روش‌های نوین درمانی

پیشرفت‌های اخیر در تشخیص و درمان در ایران:

• آموزش تخصصی و فوق تخصصی

دوره‌های فوق تخصصی ایمونولوژی بالینی راه‌اندازی شده‌اند.

آگاهی‌رسانی به پزشکان عمومی و متخصصین افزایش یافته است.

• تشخیص مولکولی پیشرفته

راه‌اندازی آزمایشگاه‌های تخصصی توالی‌یابی ژنوم در تهران، مشهد و شیراز

امکان تشخیص دقیق بیش از ۳۰۰ نوع اختلال نقص ایمنی

• پیوند سلول‌های بنیادی

• ژن درمانی

آغاز مطالعات بالینی اولیه ژن درمانی برای برخی از انواع اختلالات نقص ایمنی

همکاری با مراکز بین‌المللی در انتقال دانش فنی

تعداد کل جلسات کمیته پیوند: ۱۰۵
(مرداد ۱۳۸۶ تا اسفند ۱۴۰۳)



• پیشرفت‌های مهم در تشخیص و درمان در ایران:

- تأسیس مرکز تخصصی نقص ایمنی
- راه‌اندازی سیستم ثبت ملی بیماران
- انجام آزمایش‌های تشخیصی ژنتیکی پیشرفته
- انجام پیوند سلول‌های بنیادی برای موارد شدید
- پژوهش در زمینه ژن درمانی و درمان‌های نوین



- نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده:
- چالش‌های موجود
- شیوع بالاتر از میانگین جهانی
- کمبود مراکز تخصصی در برخی استان‌ها
- محدودیت دسترسی به داروهای گران‌قیمت
- دستاوردهای ایران
- پیشرفت در تشخیص مولکولی
- ایجاد سیستم ثبت ملی بیماران و همکاری با مراکز درمانی و تشخیصی ایمونولوژی بین‌المللی
- افزایش آگاهی پزشکان و جامعه
- چشم‌انداز آینده
- توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده
- گسترش غربالگری نوزادان
- افزایش پوشش بیمه‌ای برای خدمات تخصصی
- با تداوم تلاش‌های هماهنگ، امید است وضعیت تشخیص و درمان اختلالات نقص ایمنی در ایران بهبود یابد.

با تشکر از توجه شما

