



معاونت درمان

پروتکل تشخیص و درمان

بیماری های نقص ایمنی اولیه

بهار ۱۴۰۳

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر نیما رضایی استاد ایمونولوژی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مرصیه توکل فوق تخصص آلرژی و ایمونولوژی بالینی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی البرز

دکتر سیما شکری فوق تخصص آلرژی و ایمونولوژی بالینی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر هاشمی دبیر بورد رشته تخصصی گوش، گلو، بینی و جراحی سر و گردن

دکتر اشرف زاده دبیر بورد رشته تخصصی کودکان

دکتر طباطبایی دبیر بورد رشته فوق تخصصی ریه کودکان

دکتر عجمی جانشین دبیر بورد رشته ایمونولوژی

تحت نظر:

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

دفتر ارزیابی فن آوری ، استانداردسازی و تعرفه سلامت

گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت

الف) مقدمه:

اولین بیماری نقص ایمنی اولیه، بیماری بروتون یا آگاماگلوبولینمی وابسته به کروموزوم ایکس بود که در سال ۱۹۵۲ توسط بروتون معرفی شد و به علت جهش در ژن بروتون تیروزین کیناز ایجاد می شود. از آن زمان تا کنون، دانش ایمنی شناسی بالینی به سرعت در حال گسترش است و این بیماری ها با سرعت فزاینده ای شناسایی می شوند، به حدی که این بیماری ها دیگر جزو بیماری های نادر طبقه بندی نمی شوند و شیوع آنها در مجموع بین ۱ تا ۵ در هزار و در برخی منابع یک درصد تخمین زده می شود. در حال حاضر حدود ۵۰۰ بیماری نقص ایمنی اولیه شناسایی شده است.

ب) تعریف بیماری:

خطاهای ذاتی سیستم ایمنی (inborn errors of immunity/IEI) که پیش تر به آنها نقایص ایمنی اولیه می گفتند، به واسطه ی اختلال در ژن های مختلفی ایجاد می شوند که باعث افزایش غیر معمول استعداد به عفونت، خود ایمنی، خود التهابی، آلرژی، نارسایی مغز استخوان و بدخیمی می شود. اگرچه هر بیماری به صورت جداگانه نادر است ولی این بیماری ها در مجموع بار زیادی را بر سلامت تحمیل می کنند. بسته به نوع و ماهیت جهش ژنتیکی، مکانیسم های بیماری زایی و علائم بالینی متنوعی می توانند رخ دهند.

ج) علائم و نشانه ها:

تظاهرات این بیماری ها می توانند شامل انواع عفونت ها، خود ایمنی ها، بدخیمی ها، آلرژی ها، التهاب و لنفوپرولیفراسیون با شدت، علائم، سیر، سن بروز، پاسخ به درمان نامطلوب و هرگونه تظاهرات غیر معمول از موارد ذکر شده باشند. فهرست جامع این تظاهرات غیر معمول در زیر ذکر شده است.

ده علامت هشدار نقص ایمنی اولیه در بزرگسالان بر اساس پیشنهاد بنیاد نقص ایمنی جفری مدل:

- دو یا بیشتر عفونت گوش طی یک سال
- دو یا بیشتر عفونت سینوس جدی طی یک سال به شرط فقدان آلرژی
- یک پنومونی در سال برای بیش از یک سال
- اسهال مزمن همراه با کاهش وزن
- عفونت ویروسی راجعه (سرماخوردگی، هرپس، زگیل، کوندیلوما)
- نیاز مکرر به آنتی بیوتیک وریدی برای پاک سازی عفونت
- آبسه های عمقی مکرر پوست و ارگان های داخلی
- برفک مزمن یا عفونت قارچی در پوست یا سایر ارگان ها

- عفونت با باکتری های شبه توپرکلوزیس که در حالت نرمال بی خطر هستند

- سابقه ی خانوادگی نقص ایمنی اولیه

علائم هشدار فوق سال ها به عنوان علائم هشدار اصلی پیشنهاد می شدند، اما با پیشرفت آگاهی در مورد بیماری های نقص ایمنی اولیه و با مصرف گسترده و روزافزون آنتی بیوتیک های مختلف، علائم غیر عفونی و عفونی زیادی به فهرست علائم هشدار نقص ایمنی اضافه شده است. در صورت بروز دو یا چند مورد از این علائم در یک فرد یا در صورت بروز این علائم در سنین غیر معمول یا بروز سیر و عوارض غیر معمول در روند آنها، لازم است بیمار از نظر نقص ایمنی اولیه بررسی گردد. این علائم هشدار عبارتند از:

تظاهرات عفونی

- اومفالیس

- زخم های نکروزان دهانی

- لنفادنیت چرکی راجعه

- کونژونکتیویت چرکی راجعه

- عفونت با ارگانسیم های غیر معمول و فرصت طلب

- عفونت با سیر غیر معمول که بیش از حد طول کشیده یا عارضه دار شود

- نیاز به جراحی برای کنترل عفونت (لوبکتومی ریه یا کبد، درناژ آبسه یا اوستئو میلایت...) برای کنترل عفونت

- عفونت مکرر با یک ارگانسیم خاص (انسفالیت راجعه هرپسی، عفونت مکرر مایکوباکتریایی، پنوموکوکی، پاپیلوما،

نایسریاها...)

- عفونت منجر به عوارض پایدار (برونشکتازی، پارگی پرده صماخ و کاهش شنوایی، کلابینگ، کاهش بینایی، اختلال

هوش و تکاملی...)

- ابتلا به عفونت با ارگانسیم موجود در واکسن های زنده ضعیف شده به دنبال تزریق واکسن

- بروز عوارض غیر معمول به دنبال تزریق واکسن

- عفونت مزمن یا راجعه ویروسی EBV, CMV, HSV, کووید

- عفونت های مزمن و راجعه قارچی

تظاهرات غیر عفونی

- شایع ترین تظاهر غیر عفونی بیماری های نقص ایمنی کاهش رده های مختلف سلول های خونی است که شایع

ترین آنها آنمی همولیتیک اتوایمیون (با یا بدون ترومبوسیتوپنی ایمیون یا سندروم اوآنس) است. بویژه اگر کاهش چند

رده همراه باهم اتفاق بیفتد، دیررس، مزمن یا مقاوم به درمان باشد.

- لنفوپرولیفراسیون خوش خیم، بدون توجیه و پلی کلونال (لنفادنوپاتی و هیپاتواسپلنومگالی)

- اندوکرینوپاتی اتوایمیون متعدد، زودرس، با سابقه ی خانوادگی
- اتوایمیون هپاتیت، پانکراتیت، کولیت، انتروپاتی، یووئیت، آرتریت، سلولیت، تیروئیدیت، دیابت تیپ ۱
- ائوزینوفیلی خون همراه با Ige بالا همراه با تظاهرات آلرژیک، اتوایمیون یا عفونی غیر معمول بویژه با بروز زودرس

- هیپوپاراتیروئیدیسم نوزادی
- آنومالی های صورت، اسکلتی و ظاهری
- آگزمای شدید و اریترودرمی بویژه با شروع در نوزادی
- کهیر شدید و مزمن و مقاوم همراه با تب، آرتریت یا سایر علایم التهابی راجعه
- سارکوییدوزیس یا بیماری های گرانولوماتوز شبه سارکوییدوزیس، بیماری بینابینی گرانولوماتوز لنفوسیتیک ریه، ضایعات گرانولومی در غدد لنفاوی و خارج از غدد لنفاوی
- آفت دهانی راجعه، تب دوره ای، یووئیت و آرتریت راجعه
- آلوپشی یونیورسالیس یا راجعه همراه با علایم خودایمنی یا عفونی مزمن یا راجعه
- بدخیمی ها بویژه در زمینه ی خانوادگی از جمله بدخیمی های هماتولوژیک وابسته به EBV
- واسکولیت های سیستمیک (لوپوس اریتماتوی سیستمیک، درماتومیوزیت، آرتریت روماتوئید) که پس از خاموش شدن بیماری همچنان کمپلمان پایین باقی بماند، یا شروع زودرس قبل از بلوغ داشته یا در پسرها بروز کنند
- بیماری التهابی روده و انتروپاتی زودرس در شیرخوارگی یا اوایل کودکی
- لنفوهمسیتوسیتوزیس هموفاگوسیتیک
- آلبینسیم نسبی در مقایسه با سایر اعضای خانواده
- اختلالات نورولوژیک، عقب ماندگی ذهنی
- آنژیوادم راجعه با یا بدون زمینه ی خانوادگی
- اختلال وزن گیری در کودکان بدون توجیه
- دیر افتادن بند ناف و تاخیر در بهبود زخم

اگرچه اغلب این بیماری ها در کودکی شروع می شوند، بسیاری از آنها برای سالها و تا زمانی که عوارض متعدد و بعضا برگشت ناپذیری برای بیمار ایجاد کرده اند، تشخیص داده نمی شوند. شروع گروهی از این بیماری ها در بزرگسالی است. در رجیستری های اخیر، حدود ۶۰-۶۷٪ بیماران نقص ایمنی اولیه بزرگسال بوده اند. در هر دو صورت تاخیر در تشخیص و عدم اقدامات درمانی مناسب و به موقع منجر به بروز عوارض و آسیب های پایدار در ارگان های مختلف و افزایش ناتوانی و مرگ و میر در بیماران می گردد، در حالی که تشخیص و درمان به موقع بیماران سبب می گردد که بیماران عوارض کمتر و طول عمر بیشتر و با کیفیت زندگی بهتری داشته باشند.

نظر به اینکه اغلب این بیماران در مراحل اولیه توسط پزشکان غیر از فوق تخصصین آلرژی و ایمونولوژی بالینی (پزشکان عمومی، متخصصین کودکان، داخلی، عفونی و ...) ویزیت و درمان می شوند، لازم است کلیه ی پزشکان در تخصص های مختلف پزشکی از علائم هشدار این بیماری ها آگاهی کامل داشته باشند.

(د) علل بروز بیماری:

عواملی که باعث افزایش سریع و انفجاری در شیوع بیماری های نقص ایمنی اولیه شده شامل موارد زیر می باشد:

- افزایش آگاهی پزشکان و بیماران در مورد این گروه از بیماری ها
- وجود مراکز فوق تخصصی ارجاع برای این بیماری ها
- ارتقای روش های تشخیص شامل غربالگری نوزادی، بررسی های ژنتیک و فلوسیتومتری
- درمان های جدید شامل جایگزینی ایمونوگلوبولین، آنتی بیوتیک های متنوع، پیوند سلول های بنیادی یا مغز استخوان، ژن درمانی
- وجود سازمان های حمایت کننده ی تحقیقات، رجیستری ها ...
- وجود ایدز به عنوان یک بیماری نقص ایمنی که توجهات را متوجه نقص سیستم ایمنی کرد
- بر اساس آخرین مقالات، بیماری های نقص ایمنی اولیه را در دسته های زیر طبقه بندی می نمایند:
 - ۱- نقایص ایمنی که ایمنی سلولار و هومورال را تحت تاثیر قرار می دهند (نقایص توام).
 - ۲- نقایص ایمنی توام همراه با تظاهرات سندرومیک.
 - ۳- نقایص ایمنی آنتی بادی.
 - ۴- بیماری های با اختلال در تنظیم ایمنی.
 - ۵- اختلال در تعداد و عملکرد فاگوسیت ها.
 - ۶- نقایص ایمنی ذاتی.
 - ۷- نقایص ایمنی با خودالتهابی (autoinflammatory).
 - ۸- نقایص سیستم کمپلمان.
 - ۹- نقایص ایمنی همراه با نارسایی مغز استخوان.
 - ۱۰- فنوکپی های نقایص ایمنی اولیه.

اغلب این بیماری ها در کودکی بروز می کنند و بسیاری از آنها برای سالها تشخیص داده نمی شوند تا زمانی که عوارض متعدد و در بسیاری از موارد غیر قابل برگشت برای بیمار ایجاد کرده اند، بر خلاف باورهای گذشته، گروهی از این بیماری ها در بزرگسالی شروع می شوند.

(ه) برخورد با بیماران مبتلا به این بیماری (در صورت نیاز):

بررسی بالینی بیماران با تظاهرات مشکوک به نقص ایمنی اولیه

در برخورد با بیماران مشکوک به نقایص سیستم ایمنی لازم است در ابتدا شرح حال و معاینه فیزیکی دقیق گرفته شود.

نکات مهمی که در شرح حال باید مد نظر قرار گیرد عبارتند از:

- سن شروع علائم
- تظاهرات غیر معمول بیماری ها:
- عفونت های غیر معمول (ارگاناسم، محل، فرکانس، شدت، سیر یا پاسخ به درمان غیر معمول)
- خود ایمنی های متعدد و یا غیر معمول (خود ایمنی های خونی، گوارشی ... با شروع در سن غیر معمول، عدم پاسخ به درمان های معمول، تظاهرات غیر معمول)
- آلرژی های غیر معمول (اختلالات آلرژیک شدید، با شروع زودرس، عدم پاسخ به درمان های معمول)
- فعالیت بیش از حد و بزرگ شدن مزمن غدد لنفاوی، کبد و طحال بدون علت مشخص
- بدخیمی های ارثی، خانوادگی، متعدد
- یا همراهی موارد فوق با هم
- بروز عوارض مزمن و غیر قابل برگشت در ارگان ها (برونشکتازی، کاهش شنوایی، اختلال رشد، کوتاهی قد، محدودیت حرکتی مفصل، اسپلنکتومی، لوبکتومی ریه...)
- فهرست داروهای مصرف شده که می توانند علت سرکوب سیستم ایمنی بوده باشند (داروهای شیمی درمانی، آنتی بادی های مونوکلونال، مصرف مزمن کورتیکواستروئید، ضد تشنج ها...)
- سایر بیماری هایی که می توانند علت نقص ثانویه در سیستم ایمنی باشند (ایدز، لوسمی لنفوبلاستیک مزمن، بدخیمی ها، اسهال مزمن و سو جذب...)
- سایر بیماری هایی که تظاهر مشابه نقایص ایمنی اولیه دارند (سیستیک فیبروزیس، سندروم مژه بی حرکت، سلیاک، اختلالات آناتومیک...)
- عوارض ناخواسته به دنبال تزریق واکسن، ابتلا به عفونت بعد از تزریق واکسن های زنده ی ضعیف شده
- سابقه ی خانوادگی از علائم مشکوک به نقص ایمنی، بیماری نقص ایمنی شناخته شده، فوت مشکوک، منسوب بودن والدین و مشخص شدن الگوی وراثتی در افراد با علائم مشابه در خانواده

نکات مهم در معاینه:

- ضایعات مزمن عفونی یا خود ایمن پوستی یا اگزمای مزمن، پتشی و پورپورا
- آلبینیسم نسبی در مقایسه با خانواده
- وجود اسکار واکسن BCG به عنوان پاسخ طبیعی لنفوسیت T به واکسن

- چهره ی دیس مورفیک، سندرومیک و اختلالات اسکلتی و دیستروفی ناخن، پوست و مو
- از دست دادن زودرس دندان ها، دندان های مخروطی شکل، عفونت های مکرر لثه ها (ژنژیویت و پریودونیت)
- اختلالات عصبی، عقب ماندگی ذهنی
- لنفادنوپاتی، ارگانومگالی یا فقدان لوزه و غدد لنفاوی
- یافته های شرح حال و معاینه بالینی احتمال وجود بیماری نقص ایمنی اولیه و تا حد زیادی نوع آن را مشخص می کند. سوال اول این است که آیا فرد سالم است یا نقص ایمنی وجود دارد؟ آیا علائم در زمینه ی شرایط محیطی مستعد کننده ایجاد شده یا علل ثانویه ی نقص ایمنی، علل زمینه ای بجز نقص ایمنی مثل آلرژی ها، فیروز کیستیک مطرح هستند یا بیمار به نقص ایمنی اولیه مبتلاست. بر اساس شرح حال می توان مشخص کرد احتمال کدام دسته از بیماری ها بیشتر مطرح است و بررسی های آزمایشگاهی با تاکید بر آن دسته انجام می گیرد.

نکات کلیدی در این زمینه عبارتند از:

- آیا مساله ی اصلی بیمار عفونت است یا اختلال در تنظیم سیستم ایمنی؟
- اگر مساله ی اصلی عفونت است، ویروسی یا باکتریال یا قارچی یا مایکوباکتریال یا ترکیبی از اینها؟
- اگر اختلال در تنظیم سیستم ایمنی وجود دارد، خود ایمنی است یا لنفوپرولیفراسیون یا گرانولوم؟
- آیا یافته های آزمایشگاهی قبلی ای وجود دارند که ما را به سمت یک دسته ی خاص از بیماری ها هدایت کنند؟
- آیا مشخصات جسمی خاصی وجود دارند (مثل قد کوتاه، میکروسفالی، تاخیر در بهبود زخم)؟
- آیا سابقه ی خانوادگی بدخیمی، عفونت یا خودایمنی وجود دارد؟
- آیا مواجهه ها غیر معمول هستند؟

بررسی های آزمایشگاهی:

- آزمایشات معمول CBC که می تواند نشان دهنده ی لنفوپنی به نفع نقایص T سل، نوتروپنی به نفع سندروم های نوتروپنی مادرزادی یا نوتروفیلی مداوم به نفع اختلال چسبندگی لکوسیت ها و یا کاهش یک یا چند رده سلول های خونی به نفع سندروم های نارسایی مغز استخوان باشد.
- لام خون محیطی که به عنوان مثال می تواند گرانول های غول پیکر به نفع بیماری چدیاک هیگاشی، میکرو پلاکت به نفع ویسکوت آلدریچ را نشان دهد.
- میکروسکوپی موی بیمار که بیماری نترتون یا گریسلی، هرمانسکی پودلاک و چدیاک هیگاشی را مشخص می کند.
- آزمایشات تخصصی ایمونولوژی
- در صورتی که به نقایص ایمنی هومورال (که شایع ترین نقایص ایمنی اولیه هستند) مشکوک هستیم:

- IgE, IgG, IgA, IgM (در برخی سندرم های همراه با آلرژی)

- Isohemagglutinin

- Anti diphtheria Antibody, anti tetanus Antibody
- Anti pneumococcal Antibody
- Peripheral blood lymphocyte flowcytometry for B cells
- CD19, CD20, CD27
- IgG1, 2, 3, 4 subclasses

- در صورت شک به نقایص ایمنی سلولار یا ترکیبی یا نقص لنفوسیت های T و NK :

- Peripheral blood lymphocyte flow cytometry for T cells and natural killer cells
- CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD45RA, CD45RO, TCR alpha beta and gamma delta
- Lymphocyte transformation test (LTT) to mitogens and antigens and allogenic cells
- Tcell recombination excision circle (TREC), Kappa recombination excision circle (KREC)
- Delayed type hypersensitivity test (DTH) on skin
- HLA-DR, MHC-1,2
- Chromosomal breakage and radiosensitivity test for some syndromic CIDs

- در صورت شک به نقایص سیستم ایمنی ذاتی:

- Nitroblutetrazolium test (NBT), Dihydrorhodamin test (DHR) for Chronic granulomatous disease (CGD)
- Flowcytometry for adhesion molecules, CD11a, CD11b, CD11c, CD18 for leukocyte adhesion deficiency syndrome (LADS)
- Chemotaxis, phagocytosis and opsonization assays

- در صورت شک به نقایص کمپلمان ارزیابی AP50, CH50, C1 inhibitor و اجزای کمپلمان، در شک به سندروم های ایمون دیس رگولاسیون ارزیابی لنفوسیت های T دابل نگاتیو، و در سندروم های خود التهابی فاکتورهای التهابی مرتبط با هر بیماری و acute phase reactant ها می توانند کمک کننده باشند.

- نهایتاً تایید تشخیص با بررسی جهش ژنتیکی مرتبط با بیماری و بررسی عملکردی ژن جهش یافته خواهد بود.
 - لازم به ذکر است که در اغلب بیماران لازم است مجموعه ای از بررسی های بالا همزمان با هم انجام شوند تا یک نوع نقص ایمنی تایید و سایر انواع رد شوند. (بررسی های بسیار دیگری نیز وجود دارند که در حال حاضر بر حسب مورد قابل انجام هستند).

(و) درمان:

- اقدامات درمانی در بیماران نقص ایمنی اولیه شامل موارد زیر می باشد:

- آموزش مسایل بهداشتی فردی و اجتماعی مرتبط با نقص ایمنی (تغذیه سالم، بهداشت فردی، نظم در ویزیت ها و پی گیری ها، خطرات و عواقب احتمالی درازمدت، اشتغال، ازدواج، حمایت های روان پزشکی و ...). علاوه بر آموزش های فوق، توصیه به اجتناب از تزریق واکسن های زنده، اجتناب از عوامل مستعد کننده به بدخیمی ها از جمله سیگار، اشعه خورشید و رادیولوژی و انجام منظم غربالگری های روتین برای بیماری های بدخیم، به طور منظم انجام می شود.

- پیشگیری از عود و پیشرفت عوارض با غربالگری و درمان به موقع عوارض عفونی، ایمون، آلرژیک و بدخیم طی معاینات و بررسی های پاراکلینیک منظم، دوره ای و درمان تیمی عوارض مربوطه زیر نظر فوق تخصص آلرژی و ایمونولوژی بالینی و با مشارکت متخصصین مختلف از جمله عفونی، گوش و حلق و بینی، گوارش، خون و سرطان، ریه، ژنتیک، میکروب شناس و ویروس شناس، تغذیه، رشد و غدد، رادیولوژی، پاتولوژی و ...

- تشخیص به موقع و درمان فوری و جدی عفونت ها برای جلوگیری از پیشرفت عوارض و ارتقا طول عمر و کیفیت زندگی با موثرترین داروها و با حداقل عوارض با استفاده مناسب از داروهای ضد باکتری، قارچ، ویروس و انگل به صورت درمانی و پیشگیرانه برای کنترل عفونت ها. استفاده از درمان های تنظیم کننده سیستم ایمنی، داروهای بیولوژیک، آنتی بادی های مونوکلونال برای کنترل التهاب، خودایمنی ها و عفونت ها.

- جایگزین و اصلاح کردن نقص موجود در سیستم ایمنی با درمان های هدفمند (آنتی بادی های مونوکلونال)، جایگزینی آنزیم، جایگزینی مهار کننده ی C1 کمپلمان (C1 inhibitor)، ایمونوگلوبولین، ژن درمانی، پیوند مغز استخوان یا سلول های بنیادی، تجویز فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت مونسیت (G-CSF) و ...

- درمان جایگزینی ایمونوگلوبولین

یکی از رایج ترین رژیم های درمانی مورد استفاده در بیماران نقص ایمنی اولیه، جایگزینی منظم و پیشگیرانه ی ایمونوگلوبولین ها با ایمونوگلوبولین پلی کلونال وریدی یا زیر جلدی (IVIG و SCIG) می باشد که در نقایص هومورال و سلولار کاربرد دارد چرا که در این نقایص ایمنی، مقادیر یا عملکرد آنتی بادی ها یا هر دو دچار اشکال هستند، جایگزین کردن ایمونوگلوبولین به حفاظت بیمار در برابر عفونت های مختلف کمک کننده است.

-درمان های ضد میکروبی

بسیاری از بیماران نقص ایمنی اولیه مبتلا به عفونت ها با ارگانسیم های غیر معمول هستند که معمولا به درمان های معمول مقاوم هستند، لذا نیازمند درمان با داروهای ضد باکتری، قارچ، ویروس و انگل مختلف می باشند در بسیاری از موارد لازم است مدت درمان طولانی تر و دوز درمان بالاتر از حالت معمول گذاشته شود و بهتر است برای موفقیت بیشتر در درمان عفونت های جدی همیشه بر اساس کشت و بررسی مقاومت های ارگانسیم ها انجام گیرد و اغلب نیاز به درمان با آنتی بیوتیک های رده های دوم و سوم هر بیماری برای درمان ارگانسیم های مقاوم به درمان های اولیه است که بسیاری از این داروها کمیاب هستند و تهیه ی آنها دشوار و پرهزینه است.

لذا برای درمان عفونت‌ها نیاز به همکاری گروهی از متخصصین بالینی و آزمایشگاهی و نیاز به دسترسی به امکانات آزمایشگاهی برای تشخیص ارگاناسم‌های نادر و مقاومت و حساسیت‌های آنها و تصمیم‌گیری برای ارایه درمان‌های مناسب می‌باشد.

– درمان‌های بیولوژیک

درمان‌های بیولوژیک هدفمند مثل آنتی‌بادی ضد PD-1 و مهارکننده‌های ملکول‌های کوچک (مهارکننده‌های JAK1,2)، مهارکننده‌های checkpoint‌های سیستم ایمنی مثل PD-1، CTLA-4، Tim-3 و Lag-3، استفاده از لئوسیت‌های T با گیرنده آنتی‌ژنی کایمیریک و bi-specific T cell engager و به کارگیری لئوسیت‌های اختصاصی ویروس در عفونت‌های ویروسی از درمان‌های بیولوژیک و هدفمندی هستند که در بیماران نقص ایمنی اولیه با موفقیت به کار گرفته شده‌اند. استفاده از این داروها در بیماری‌های نقص ایمنی اولیه مانند سایر بیماری‌ها به سرعت در حال گسترش است.

– ژن‌درمانی

از اوایل دهه نود میلادی ژن‌درمانی به عنوان جایگزینی برای پیوند سلول‌های بنیادی در بیماری‌های نقص ایمنی ای که آنقدر شدید هستند که با درمان دارویی به تنهایی قابل کنترل نیستند، مطرح شده است. این درمان در مقایسه با پیوند سلول‌های بنیادی مزایایی دارد از جمله عدم نیاز به دهنده و عدم خطر بیماری پیوند علیه میزبان (graft versus host disease / GVHD). تا کنون این درمان در چند بیماری نقص ایمنی اولیه از جمله کمبود آدنوزین دامیناز (ADA)، نقص ایمنی شدید ترکیبی (SCID)، بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) وابسته به کروموزوم X، سندروم ویسکوت آلدریچ و سایر بیماری‌ها انجام شده است.

– پیوند سلول‌های بنیادی

در بسیاری از بیماری‌های نقص ایمنی، بویژه در بیمارانی که نقص ایمنی بواسطه‌ی لئوسیت‌های T و سیستم ایمنی ذاتی دارند، درمان دارویی با آنتی‌بیوتیک‌ها، ایمونوگلوبولین، یا داروهایی مثل G-CSF یا اینترفرون گاما، بی‌تاثیر است یا در صورت تاثیر نسبی، نجات‌دهنده نیست. در این موارد که اغلب نواقص ایمنی شدیدتری هستند، لازم است جایگزینی نقص ایمنی با پیوند سلول‌های بنیادی از دهنده‌های سالم انجام گیرد. این درمان پیچیدگی‌های زیادی دارد، اولین چالش تعیین ضرورت و امکان انجام پیوند موفق با توجه به نوع بیماری نقص ایمنی، عوارض عفونی و غیر عفونی ایجاد شده در بیمار می‌باشد. چالش دوم یافتن دهنده‌ی مناسب از بین افراد خانواده یا در درجه‌ی بعدی از افراد غیر منسوب یا از بانک جهانی دهنندگان است. چالش دیگر تهیه‌ی امکانات و ایجاد شرایط مناسب برای انجام پیوند موفق شامل تهیه‌ی امکانات دارویی، فضای مراقبتی مناسب برای انجام پیوند، تعیین رژیم آماده‌سازی مناسب قبل از پیوند بوده و نهایتاً چالش اصلی، پیشگیری از عوارض عفونی و ایمونولوژیک بعد از پیوند مثل بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) و عوارض عفونی و بالقوه‌کشنده‌ی پیوند از یک سو و جلوگیری از رد پیوند از سوی دیگر می‌باشد.

– مشاوره ژنتیک

لازم است مشاوره ژنتیک با بیمار و خانواده برای پیشگیری از تولد فرد مبتلا در خانواده با انجام بررسی های تشخیصی قبل از تولد و یا به حداقل رساندن عوارض در سایر افراد مبتلای خانواده (عدم تزریق واکسن های زنده به نوزادان تازه متولد شده در خانواده) انجام گیرد.

– واکسیناسیون بیماران نقص ایمنی اولیه

در واکسیناسیون بیماران نقص ایمنی اولیه سه نکته حائز اهمیت است. نکته ی اول اینکه در نقایص آنتی بادی یا سلولار شدید احتمالاً واکسن نمی تواند ایجاد پاسخ ایمنی مناسبی را تحریک کند و همچنین از آنجایی که اغلب این بیماران تحت درمان با ایمونوگلوبولین پیشگیرانه هستند، آنتی بادی علیه کلیه ی عفونت های شایع را از این طریق کسب می کنند. در نتیجه نقایص شدید لنفوسیت های **B** و **T**، تجویز برخی واکسن ها مثل پنوموکوک توصیه نمی شود. نکته ی دوم احتمال ایجاد عفونت به دنبال دریافت واکسن های زنده ی ضعیف شده در بیماران با نقص ایمنی شدید است. به عنوان مثال تجویز واکسن های ویروسی و باکتریال زنده در نقایص شدید لنفوسیت های **T** و تجویز واکسن های باکتریال زنده در نقایص سیستم ایمنی ذاتی ممنوع است. نکته ی سوم تاکید به دریافت برخی واکسن ها از جمله واکسن آنفولانزا ی سالانه برای نقایص ایمنی هومورال شدید است.

– غربالگری

در بسیاری از کشورهای دنیا از سال های ۲۰۱۰ میلادی بیماری نقص ایمنی ترکیبی شدید (SCID) را با نمونه گیری از پاشنه ی پا در بدو تولد غربالگری می کنند. این غربالگری باعث شده بیماران مبتلا به SCID که در صورت عدم پیوند سلول های بنیادی در سال های اول زندگی محکوم به مرگ بواسطه ی عفونت های فرصت طلب و شدید هستند، با انجام به موقع پیوند سلول های بنیادی نجات پیدا کنند و به طور قطعی درمان شوند. امید است به زودی این غربالگری در کشور ما نیز انجام شود. همچنین لازم است تا زمان انجام منظم غربالگری، غربالگری کلیه ی نوزادان تازه متولد شده بر اساس شرح حال خانوادگی از فوت مشکوک یک کودک در خانواده با شرح حال مشکوک به نقص ایمنی انجام گیرد و در صورت وجود شرح حال مثبت، کلیه ی واکسن های زنده ی بدو تولد برای نوزاد ممنوع اعلام شوند (واکسن BCG تزریق نشود و به جای OPV، واکسن IPV تزریق شود) و بیمار بلافاصله برای بررسی از نظر نقص ایمنی ارجاع گردد

(ز) فارماکوتراپی:

در حال حاضر پلی کلونال ایمیون گوبولین مورد استفاده از دهنده های انسانی تهیه می شود و هر ویال از نمونه ی چند ده هزار انسان جمع آوری می شود و حاوی تنوع بسیار زیاد از انواع آنتی بادی هایی است که در بدن تمامی این دهنده ها ساخته شده است، به همین دلیل می تواند در برابر طیف وسیعی از ارگانیزم هایی که فرد بیمار با آنها مواجه می شوند، حفاظت ایجاد کند. در حال حاضر در کشور ما جایگزینی ایمونوگلوبولین پلی کلونال، فقط به صورت وریدی امکان پذیر است. در دنیا جایگزین کردن ایمونوگلوبولین به دو روش وریدی و زیر جلدی انجام می گیرد. با توجه به اینکه نوع زیر جلدی قابل تزریق در منزل بوده، به فواصل کمتری تزریق می شود و سطح خونی ایمونوگلوبولین با ثبات

تری ایجاد می کند، در بسیاری از موارد روش ارجح برای تجویز ایمونوگلوبولین می باشد. بجز این دو شکل، شکل دیگری از دارو ایمونوگلوبولین زیر جلدی تسهیل شده (facilitated subcutaneous immunoglobulin) که قابل تزریق در منزل و به فواصل هر ۳ تا ۴ هفته تزریق شود.

دوز مناسب برای تجویز ایمونوگلوبولین پلی کلونال انسانی برای پیشگیری از عفونت ها، ۳۰۰-۸۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۲۸ روز یکبار می باشد که معمولا شروع درمان با دوز ۴۰۰-۶۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۲۸ روز می باشد. پایش کفایت درمان بر اساس کنترل عفونت های بالینی و ارزیابی سطح ایمونوگلوبولین G، درست قبل از تزریق بعدی می باشد. مدت زمان ادامه ی درمان با ایمونوگلوبولین معمولا مادام العمر بوده یا تا زمانی که نقص ایمنی به یک درمان قطعی مثل پیوند به طور کامل جایگزین شود و اختلال ایمونوگلوبولین های فرد رفع شوند، خواهد بود. لازم است بیمار طی این درمان از نظر عوارض آن شامل سردرد، میالژی، ضعف، تب، اسهال و عوارض جدی تری مثل عوارض کلیوی، خونی، مننژت آسپتیک و ... تحت نظر بوده و درمان شود.

بجز بیماری های نقص ایمنی اولیه، اندیکاسیون های تایید شده ی دیگری هم برای تجویز ایمونوگلوبولین پلی کلونال وریدی وجود دارند که عبارتند از: لوکمی لنفوسیتیک مزمن لنفوسیت B، پیوند مغز استخوان یا سلول های بنیادی، پلی نوروپاتی مزمن التهابی دمیالینیزان، عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمیون، بیماری کاوازاکی و نوروپاتی حرکتی مولتی فوکال.

ایمونوگلوبولین پلی کلونال انسانی دارویی کمیاب بوده و تهیه ی آن بسیار پر زحمت و هزینه بر است. با توجه به کمبود جهانی این دارو لازم است تجویز آن با معیارهای سخت گیرانه و با دقت توسط متخصصین مربوطه انجام گیرد و تا حد ممکن از تجویز غیر ضروری آن توسط پزشکان اجتناب شود.

ک) توصیه های ضروری به بیمار:

درمان بیمار نقص ایمنی اولیه حتما باید تحت نظر فوق تخصص آلرژی و ایمونولوژی بالینی و به همراه تیم گسترده ای از متخصصین بالینی و غیر بالینی انجام شود. تشخیص زودرس و به موقع این بیماری ها برای نجات حیات بیمار و ارتقای کیفیت زندگی و کاهش عوارض بیماری بسیار مهم است لذا کلیه ی پزشکان در همه ی تخصص های بالینی باید با علایم هشدار نقص ایمنی آشنایی کافی داشته باشند. امروزه بسیاری از بیماری های نقص ایمنی اولیه درمان پذیر هستند و این مساله اهمیت تشخیص و درمان به موقع را بیشتر می کند.

منابع:

Sullivan KE, Stiehm ER (EDs). Stiehm's Immune Deficiencies. Inborn Errors of Immunity. 2020. Elsevier.

Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (Eds.), Primary immunodeficiency diseases: Definition, diagnosis, and management. 2017 Springer Verlag.

Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022 Oct;42(7):1473-1507.

Aghamohammadi A, Abolhassani H, Rezaei N. Primary Immunodeficiency Diseases in Iran: Past, Present and Future. *Arch Iran Med.* 2021 Feb 1;24(2):118-124.

Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, Nichols KE. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;127(6):1329-41.

Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, Rundles CC, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022 Oct;42(7):1508-1520.