

## برقراری شبکه کشوری نقص ایمنی اولیه، ضرورت نظام سلامت کشور و مراحل انتهایی ریشه‌کنی فلج اطفال: مقاله مروری

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۸/۱۴ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۸/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۱/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۱/۳۱

بیماری‌های نقص ایمنی اولیه گروه متنوعی از بیماری‌ها هستند که به علت اختلال در سیستم دفاعی بدن انسان به وجود می‌آیند و مبتلایان را مستعد ابتلا به عفونت‌های مکرر، بیماری‌های خودایمنی، بیماری‌های گوارشی و بدخیمی‌ها می‌کنند. ۷۰ تا ۹۰٪ مبتلایان به بیماری‌های نقص ایمنی بدون تشخیص می‌مانند و به دلیل مواجهه با عوامل عفونی و همچنین برخی واکسن‌های زنده ضعیف شده در معرض خطر ابتلا و عوارض احتمالی قرار می‌گیرند. تجویز واکسن خوراکی پولیو در بیماران مبتلا به نقص ایمنی، می‌تواند باعث افزایش احتمال بروز فلج شل حاد شود. این بیماران حتی اگر دچار فلج نشوند و ویروس پولیو را به مدت طولانی از طریق مدفوع خود دفع می‌کنند. تکثیر طولانی مدت ویروس واکسن در بدن فرد واکسینه باعث بروز جهش در ویروس واکسن پولیو شده و پولیو ویروس مشتق از واکسن ایجاد می‌کند که جزو چالش‌های اساسی مراحل انتهایی ریشه‌کنی جهانی فلج اطفال است. با افزایش بیماران تشخیص داده شده و انجام غربالگری بیماران نقص ایمنی و نظارت مداوم بر دفع ویروس از طریق مدفوع در مبتلایان، می‌توان از بروز احتمالی اپیدمی پولیو پیشگیری کرد. به همین جهت، راه‌اندازی و فعال‌سازی شبکه کشوری بیماری‌های نقص ایمنی می‌تواند موجب افزایش آگاهی پزشکان نسبت به بیماری‌های نقص ایمنی، بهبود روابط علمی بین پزشکان در خصوص مشاوره پزشکی و برقراری نظام ارجاع کارآمد شود که در نتیجه موجب افزایش تشخیص بیماری‌های نقص ایمنی اولیه و بهبود وضعیت درمان این بیماران در کشور شود.

**کلمات کلیدی:** کودک، ویروس پولیو، بیماری‌های نقص ایمنی اولیه، مروری، غربالگری، واکسن‌ها.

اصغر آقامحمدی<sup>۱\*</sup>، محمدرضا شقاقی<sup>۱</sup>، حسن ابوالحسنی<sup>۲</sup>، رضا یزدانی<sup>۱</sup>، سید محسن زهرایی<sup>۳</sup>، محمد مهدی گویا<sup>۲</sup>، سوسن محمودی<sup>۲</sup>، نیما رضایی<sup>۱</sup>، شهره شاه محمودی<sup>۴</sup>

۱- مرکز تحقیقات نقص ایمنی، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.  
۲- مرکز تحقیقات نقص ایمنی اولیه، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.  
۳- مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران.  
۴- گروه ویروس‌شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان دکتر قریب، خیابان نصرت شرقی، پلاک ۱۴۲، مرکز تحقیقات نقص ایمنی.

تلفن: ۰۲۱-۶۶۱۲۹۱۸۷

E-mail: aghamohammadi@tums.ac.ir

شده است. یعنی از هر ۱۰ هزار کودکی که متولد می‌شود یک نفر مبتلا به نقص ایمنی است.<sup>۱،۲</sup> این فراوانی تعریف شده متعلق به جامعه اروپا و آمریکا است که میزان خویشاوندی در آن جوامع، خیلی پایین و کمتر از ۲٪ است. فراوانی این بیماری‌ها در کشورهای منطقه خاورمیانه و ایران با میزان بالای ازدواج‌های خویشاوندی (حدود ۴۰٪) خیلی بیشتر از میزان فراوانی این بیماری‌ها در کشورهای اروپایی و آمریکایی است.<sup>۳،۴</sup> از زمان تشخیص و معرفی اولین فرم کلاسیک

بیماری‌های نقص ایمنی اولیه گروه متنوعی از بیماری‌ها هستند که در نتیجه یک یا چند اختلال در سیستم دفاعی بدن انسان به وجود می‌آیند که منجر به افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های مکرر و همچنین بیماری‌های خودایمنی و بدخیمی‌ها می‌گردد.<sup>۵،۶</sup> بروز عفونت‌های مکرر در ارگان‌های مختلف بیماران سبب مراجعه مکرر مبتلایان به پزشک و بستری‌های متعدد آنان در بیمارستان می‌شود.<sup>۶-۳</sup> براساس مطالعات انجام شده، فراوانی بیماری‌های نقص ایمنی یک در ده هزار نفر برآورد

فلج در دریافت‌کنندگان واکسن خوراکی پولیو بوده است. در مطالعه دوم در مجموع تعداد ۱۴ نفر (۱۲ پسر و دو دختر) که در طول سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۴ به دنبال دریافت واکسن خوراکی پولیو و آلودگی با ویروس مشتق شده از واکسن (iVDPV) مبتلا به فلج شل حاد (Acute flaccid paralysis, AFP) شده بودند، گزارش شد.<sup>۱۲</sup> یک بیمار پیش از انجام بررسی‌های ایمنی فوت نمود و از ۱۳ بیماری که مورد بررسی ایمنی قرار گرفتند، هفت بیمار مبتلا به نقص ایمنی از نوع کمبود اولیه آنتی‌بادی بودند و شش بیمار مبتلا به نقص ایمنی توام (کمبود B و T) (جدول ۱). مدت جداسازی iVDPV از بیماران بین سه روز تا ۱۵ ماه متغیر بود (متوسط یک ماه). در مجموع از ۱۴ بیمار مورد مطالعه ۱۶ iVDPV جدا گردید. از دو بیمار به‌طور همزمان سروتایپ ۱ و ۲ iVDPV جدا گردید. از ۱۶ ویروس جدا شده، دوازده ویروس سروتایپ ۲ بودند و سه مورد سروتایپ ۱ و یکی سروتایپ ۳ بودند. این مطالعه تاکید بر نظارت موثر iVDPV و نقش اساسی ثبت بیمار دفع‌کننده ویروس پولیو دارد. براساس مستندات سازمان جهانی بهداشت، تا به حال هیچ موردی از انتشار ویروس مشتق از واکسن پولیو از افراد نقص ایمنی به افراد در معرض تماس فاقد نقص سیستم ایمنی گزارش نشده است. در واقع انتشار و گردش ویروس مشتق از واکسن در افراد سالم (cVDPV) مهمترین خطر برای مراحل انتهایی ریشه‌کنی فلج اطفال است.

در سال ۲۰۱۷ مطالعه بزرگی بر روی ۶۳۵ بیمار مبتلا به نقص ایمنی از ۱۳ کشور استفاده کننده از واکسن خوراکی پولیو (OPV) از نظر دفع ویروس پولیو مشتق از واکسن در بیماران نقص ایمنی بررسی و منتشر گردید.<sup>۱۸</sup> بیماران شامل ۵۷۰ مورد نقص تولید آنتی‌بادی و ۶۵ مورد نقص ایمنی توام بودند. در این مطالعه نشان داده شد ۱۳ بیمار (۲٪) در ابتدا دفع ویروس داشتند که بیشتر آن‌ها در مدت زمان کمتر از دو ماه از مدفوع بیمار پاک شد. پنج بیمار (۰/۸٪) آلوده به پولیو ویروس مشتق از واکسن، شناخته شدند که همگی دچار نقص ایمنی توام بودند. بیشتر بیماران ویروس سروتایپ ۲ که مهاجم‌ترین سروتایپ ویروس است را دفع می‌کردند. نویسندگان این مقاله توصیه کردند، بررسی بیماران نقص ایمنی از نظر دفع ویروس پولیو باید تا زمان ریشه‌کنی ویروس پولیو و توقف استفاده از OPV ادامه یابد.

در راستای برنامه جهانی ریشه‌کنی فلج اطفال راه‌هایی برای کاهش موارد iVDPV وجود دارد. ایجاد روش درمانی موثر برای توقف دفع

بیماری نقص ایمنی اولیه در سال ۱۹۵۲ تاکنون بیش از ۳۵۰ نوع بیماری نقص ایمنی اولیه با جهش‌های ژنتیکی شناخته شده در ژن‌های مسئول در سیستم دفاعی شرح داده شده است. اگرچه طبقه‌بندی بیماری‌های نقص ایمنی پیچیده است ولی به‌طور ساده می‌توان این بیماری‌ها را بر حسب فراوانی در چهار گروه اصلی شامل کمبود آنتی‌بادی (تشکیل‌دهنده ۵۰ تا ۶۰٪ موارد نقص ایمنی)، نقص ایمنی توام سلولی (۳۰٪ موارد نقص ایمنی)، نواقص فاگوسیتوز (۱۸٪ در موارد نقص ایمنی) و نواقص کمپلمان (کمتر از ۲٪ موارد نقص ایمنی) طبقه‌بندی کرد.<sup>۱۹</sup>

برحسب نوع نقص ایمنی استعداد ابتلا به ارگانیزم‌ها متفاوت است.<sup>۴</sup> انجام واکسیناسیون با ارگانیزم‌های زنده یا ضعیف شده در این بیماران می‌تواند همراه با عوارض متعددی باشد.<sup>۱۰</sup> واکسن خوراکی فلج اطفال حاوی ویروس زنده ضعیف شده است که در موارد نادری ممکن است در روده انسان تکثیر و در اثر بروز جهش ژنتیکی تبدیل به ویروس مشتق از واکسن (Vaccine-derived poliovirus, VDP) شود و قابلیت بیماری‌زایی پیدا نماید. مطالعات مختلفی نشان داده است، بیماران مبتلا به نقص ایمنی نسبت به کودکان سالم به احتمال بیشتری به دنبال دریافت واکسن خوراکی پولیو دچار فلج می‌شوند که در این حالت به آن (Immunodeficiency-related vaccine-derived poliovirus, iVDPV) می‌گویند.<sup>۱۱، ۱۲</sup> از طرفی تجویز واکسن خوراکی پولیو در بیماران مبتلا به نقص ایمنی حتی اگر منجر به بروز فلج شل نشود سبب دفع طولانی‌مدت ویروس پولیو در آنان می‌گردد.<sup>۱۳</sup> جهش در ویروس مشتق شده از واکسن در کودک سالم در مناطقی که پوشش واکسیناسیون پایین باشد می‌تواند انتشار یافته و همه‌گیری ایجاد نماید که به آن (Circulating vaccine-derived poliovirus, cVDPV) می‌گویند.<sup>۱۴</sup> مطالعات نتایج ثبت بیماری‌های نقص ایمنی در کشورهای مختلف جهان نشان می‌دهد که ۷۰ تا ۹۰٪ مبتلایان به بیماری‌های نقص ایمنی بدون تشخیص می‌مانند.<sup>۱۵، ۱۶</sup> بیماران نقص ایمنی تشخیص داده نشده به‌عنوان مخزن بالقوه ویروس مشتق از واکسن پولیو، یک چالش برای پس از اعلام ریشه‌کنی جهانی فلج اطفال محسوب می‌شوند.<sup>۱۷</sup>

در دو مطالعه انجام شده در سال‌های ۲۰۱۰ و ۲۰۱۶ در ایران نشان داده شده است که به‌ترتیب شش و ۱۴ کودک به دنبال دریافت واکسن خوراکی پولیو دچار فلج شده بودند.<sup>۱۱، ۱۲</sup> بررسی ویروس‌شناسی در بیماران نشان داد که ویروس مشتق از واکسن پولیو خوراکی عامل بروز

برنامه مشورت بین پزشکان و همچنین عدم وجود برنامه ارجاع تعریف شده و کارآمد بیماران از شهرستان‌ها به مراکز استان‌ها. برخی سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی منابع اختصاصی برای بیماری‌های نقص ایمنی تخصیص داده‌اند که صرف برنامه‌های آموزشی برای جامعه پزشکی می‌گردد.<sup>۱۸</sup> مرکز تحقیقات نقص ایمنی بر اساس تفاهم‌نامه راه‌اندازی سیستم ثبت بیماری‌های نقص ایمنی در ایران، از طرف معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت به‌عنوان مسئول اجرای برنامه ملی ثبت داده‌های بیماران مبتلا به نقص ایمنی شناخته شده است و همچنین از طرف انجمن اروپایی نقص ایمنی به‌عنوان مرکز استنادی برنامه رجیستری انجمن اروپایی نقص ایمنی در ایران تعیین گردیده است. این مرکز به‌عنوان هسته و مرکز ریفرال این شبکه محسوب می‌شود.

افزایش سطح آگاهی پزشکان از طریق انتشار پوستر علائم هشداردهنده نقص ایمنی و پمفلت‌های آموزشی برای پزشکان عمومی و برگزاری برنامه بازآموزی در زمینه بیماری‌های نقص ایمنی و کنفرانس سالانه نقص ایمنی در هفته جهانی نقص ایمنی برای متخصصین کودکان و سایر تخصص‌های مرتبط، نقش موثری در افزایش سطح آگاهی پزشکان در زمینه بیماری‌های نقص ایمنی دارد. همچنین تهیه و انتشار مقالات و گایدلاین‌های تشخیصی درمانی Consensus برای یکسان‌سازی روش‌های تشخیصی درمانی بیماری‌های نقص ایمنی در ایران اهمیت بسزایی دارد.<sup>۲۲</sup> افزایش توانمندی چند آزمایشگاه در مراکز سطح دو و سه از طریق آموزش کارشناسان و تکنسین‌های آزمایشگاه مورد نظر و راهنمایی و همکاری در تامین تجهیزات مورد نیاز آن آزمایشگاه‌ها نقش مهمی در افزایش آگاهی و توانمندسازی کارشناسان آزمایشگاه به‌ویژه در این مراکز دارد. مرکز تحقیقات نقص ایمنی به‌عنوان مرکز شبکه می‌تواند از طریق تجهیز آزمایشگاه مانند تهیه دستگاه نفلومتری برای تعیین سطوح ایمونوگلوبولین‌ها و تهیه رایانه برای مراکز جهت ثبت داده‌های بیماران و همچنین تامین وسایل مورد نیاز و موارد مصرفی جهت برخی از آزمایشات نقش مهمی در توانمندسازی آزمایشگاه‌ها داشته باشد. همچنین مرکز تحقیقات نقص ایمنی می‌تواند از طریق آموزش مجازی و یا برگزاری دوره‌های آموزشی تکنیک‌های آزمایشگاهی، کارشناسان و تکنسین‌های آزمایشگاه را آموزش دهد. در جهت سطح‌بندی آزمایشگاه‌های مراکز سطح یک، دو، سه و آزمایشگاه رفرانس شبکه از

پولیو ویروسی در بیماران مبتلا به نقص ایمنی بسیار مهم است. پیشرفت در این زمینه طی ۱۰ سال گذشته منجر به تولید داروهای ضد ویروسی گردیده که در آینده نزدیک قابل استفاده هستند.<sup>۱۹</sup> دارو به‌نام POCAPAVIR که یک داروی Capsid inhibitor است، در حال حاضر آماده استفاده در یک پروتکل پژوهشی جدید است.<sup>۲۰</sup> به‌علت مقاومت بالای دارویی، لازم است داروی دوم به‌صورت ترکیبی استفاده شود و مطالعات مرتبط با Protease inhibitor در حال اجرا هستند.<sup>۲۱،۲۰</sup>

مبتلایان به بیماری‌های نقص ایمنی که تشخیص داده نشده‌اند چنانچه پس از دریافت واکسن خوراکی پولیو دچار عارضه فلج گردند، بروز این عارضه سبب انگیزش پزشکان به بررسی بیشتر و تشخیص نقص ایمنی در بیمار و نظارت بر دفع ویروس می‌گردد. ولی با توجه به این‌که ۷۰ تا ۹۰٪ مبتلایان به بیماری‌های نقص ایمنی بدون تشخیص می‌مانند و در پی دریافت واکسن خوراکی پولیو دچار عارضه فلج نمی‌شوند می‌توانند مخزن بالقوه برای انتقال این ویروس به جامعه باشند که در برخی موارد برای مدت طولانی دفع ویروس را انجام می‌دهند. در حالی‌که عدم تشخیص بیماری و درمان نشدن بیماران منجر به بروز عفونت‌های تهدیدکننده حیات و عوارض برگشت‌ناپذیر در مبتلایان می‌گردد. همچنین بیمار تشخیص داده نشده به‌عنوان یک مخزن بالقوه برای انتقال ویروس به جامعه، مشکل جدی برای پس از اعلام ریشه‌کنی جهانی فلج اطفال محسوب می‌گردد.<sup>۱۳</sup>

راه‌کارهای ضروری مقابله با خطر انتقال ویروس مشتق از واکسن از طریق بیماران نقص ایمنی راه‌کار پیشنهادی برای مقابله با خطر ویروس مشتق‌شده از واکسن خوراکی که توسط بیماران مبتلا به نقص ایمنی دفع می‌گردند شامل چهار محور زیر است: ۱- حفظ پوشش بالای واکسیناسیون برای جلوگیری از خطر انتشار ویروس مشتق از واکسن به دیگران ۲- افزایش میزان بیماران مبتلا به نقص ایمنی تشخیص داده شده از طریق راه‌اندازی شبکه کشوری نقص ایمنی ۳- اجرای برنامه کشوری غربالگری بیماران نقص ایمنی تشخیص داده شده از نظر دفع ویروس پولیو ۴- پیگیری بیماران نقص ایمنی دفع‌کننده ویروس مشتق از واکسن و انجام اقدامات درمانی پیشنهاد شده.

براساس مطالعه و بررسی انجام شده، علل متعددی می‌توانند سبب بدون تشخیص ماندن درصد چشمگیری از بیماران نقص ایمنی شوند. این علل عبارتند از: عدم آگاهی پزشکان در زمینه بیماری‌های نقص ایمنی، عدم امکانات آزمایشگاهی ضروری در شهرستان‌ها و عدم وجود

جدول ۱: بیماران نقص ایمنی که با دریافت واکسن خوراکی پولیو مبتلا به فلج شل حاد شده بودند

شماره	نوع بیماری نقص ایمنی	تعداد لنفوسیت‌ها (μl)							ایمونوگلوبولین‌ها (mg/dl)		
		لکوسیت‌ها	لنفوسیت‌ها	CD3	CD4	CD8	CD19	IgG	IgM	IgA	
۱	Undefined hypogammaglobulinemia	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	۲۰۰	۱۰<	۱۰<	
۲	MHC2	۶۳۰۰	۳۶۴۲	۱۲۱۶	۶۰۸	۶۰۷	۱۴۶۰	۴۵	۱۰<	۱۰<	
۳	SCID	۱۷۰۰	۷۳۱	۱۳۸	۹۶	۳۲	۱۰	۵۵۶	۱۰<	۱۰<	
۴	XLA	۶۵۰۰	۳۳۷۵	۲۷۰۰	۱۴۰۴	۱۲۹۰	۳۵	۱۰<	۱۰<	۱۰<	
۵	SCID	۶۸۰۰	۲۵۸۹	۳۳۶	۱۸۵	۱۸۵	۱۶۰	۲۰	۵۸	۲۵	
۶	XLA	۸۵۰۰	۴۰۰۰	۲۷۶۰	۱۹۲۰	۸۳۵	۴۰	۳۰	۲۲	۱۰<	
۷	NBS	۶۰۵۰	۱۰۴۰	۵۲۷	۲۰۶	۲۶۴	۱۰	۸۰	۱۰<	۱۰<	
۸	XLA	۹۴۰۰	۴۴۷۰	۴۲۰۱	۲۵۴۷	۱۵۶۴	۱۰	۱۰<	۴۵	۱۰<	
۹	SCID	۷۵۰۰	۳۸۲۵	۱۰۹۲	۸۴۱	۲۷۹	۲۳۷۱	۴۰	۱۰<	۱۰<	
۱۰	SCID	۷۲۰۰	۲۱۷۴	۶۵۲	۵۴۳	۱۶۳	۱۴۱۳	۶۰۰	۱۰<	۱۰<	
۱۱	Mu heavy chain	۱۴۴۰۰	۱۰۰۸۰	۸۷۶۹	۴۶۳۶	۴۱۳۲	۱۱۰	نامشخص	نامشخص	نامشخص	
۱۲	با علت نامشخص*	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	۲۹۲	۱۰<	۱۰<	
۱۳	XLA	نامشخص	نامشخص	۴۲۶۴	۳۵۰۶	۶۶۳	۳۰	۲۹۷	۳۴	۱۴	
۱۴	Agammaglobulinemia	۶۳۰۰	۳۶۴۲	۵۶۲۸	۴۳۷۷	۱۳۷۵	۸۱	۲۰۰	۱۰<	۱۰<	

\* با توجه به اینکه بیمار فوت کرده بود نوع بیماری نقص ایمنی مشخص نشد.

جدول ۲: سطح بندی آزمایشگاه‌ها شبکه از نظر توانایی در انجام آزمایش‌ها

نوع آزمایشگاه	نوع آزمون‌ها
مرکز سطح یک	بررسی و معاینه بیماران با سابقه عفونت مکرر در صورت شک به نقص ایمنی ارجاع به مرکز سطح دو
آزمایشگاه مرکز سطح دو در مراکز اقماری	اندازه‌گیری سطوح ایمونوگلوبولین، اندازه‌گیری تیتراژ ایزوهموگلوبولین تیتراژ آنتی‌بادی بر ضد دیفتیری و کزاز تست ماننو، تست C3, C4, CH50, NBT
آزمایشگاه مرکز سطح سه در مراکز محیطی	تیتراژ آنتی‌بادی بر ضد پنوموکوک عملکرد لنفوسیت T، بررسی لنفوسیت‌های B و T CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD19, CD20 CD27+IgM-IgD-
آزمایشگاه فرانس شبکه	کشت سلولی، Exome sequencing

ایمونولوژی شبکه در مراکز سطح دو و مراکز سطح سه درباره بیمار خود مشورت نمایند. در سایت شبکه قسمتی با عنوان مشورت مشخص شده است که در این قسمت پزشکان می‌توانند از مشاوره‌های بالینی و

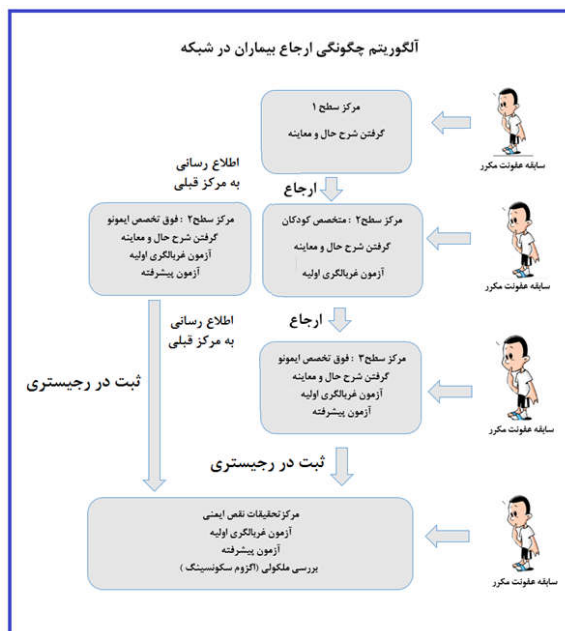
نظر توانایی در انجام آزمایش‌ها براساس جدول ۲ تقسیم‌بندی صورت می‌گیرد. پزشکان متخصصین کودکان و سایر پزشکان شاغل در مراکز یک یا دو از طریق سایت شبکه می‌توانند با پزشکان فوق تخصص

هشداردهنده نقص ایمنی باشند و یا فرد مبتلا به نقص ایمنی در خانواده داشته باشند تحت بررسی آزمون‌های غربالگری اولیه نقص ایمنی قرار می‌گیرند.

در صورت یافتن اختلال در پاسخ‌های ایمنی، چنانچه امکان انجام آزمون‌های پیشرفته ایمنی وجود نداشته باشد و با مرکز دارای فوق تخصص ایمونولوژی نباشد، برای بررسی‌های بیشتر از طریق سایت شبکه بیمار را به نزدیک‌ترین مرکز سطح سه (مرکز منطقه‌ای) ارجاع می‌نماید. ولی چنانچه در مرکز سطح دو امکان انجام آزمون‌های پیشرفته ایمنی وجود داشته باشد و با مرکز دارای فوق تخصص ایمونولوژی باشد، بیمار از نظر آزمون‌های پیشرفته ایمنی مورد بررسی قرار می‌گیرد و می‌تواند بیمار را مستقیم برای ثبت در سامانه رجیستری به مرکز تحقیقات نقص ایمنی معرفی نماید. همچنین لازم است نمونه مدفوع بیمار را در دو روز متوالی گردآوری و به آزمایشگاه ویروس‌شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی ارسال نماید. مرکز سطح دو موظف است در خصوص بیماران ارجاعی از مرکز سطح یک، پس از انجام آزمون‌های غربالگری اولیه نقص ایمنی و یا پس از انجام آزمون‌های پیشرفته ایمنی، نتایج به‌دست آمده را برای اطلاع‌رسانی به مرکز سطح یک ارسال نماید.

ج- بیماران ساکن در مراکز سطح سه با سابقه عفونت مکرر و یا بیماران ارجاع شده از مراکز سطح دو که به پزشکان شبکه در مرکز سطح سه مراجعه می‌کنند در صورتی که دارای علائم و نشانه‌های هشداردهنده نقص ایمنی باشند و یا فرد مبتلا به نقص ایمنی در خانواده داشته باشند در صورتی که مستقیم به مرکز سطح سه مراجعه کرده باشد، تحت بررسی آزمون‌های غربالگری اولیه نقص ایمنی و در صورت لزوم تحت بررسی آزمون‌های پیشرفته ایمنی قرار می‌گیرند. در صورت یافتن اختلال در پاسخ‌های ایمنی، لازم است داده‌های بیمار را برای ثبت در سامانه رجیستری از طریق سایت شبکه رجیستری به مرکز تحقیقات نقص ایمنی ارسال نماید. همچنین لازم است نمونه مدفوع بیمار را در دو روز متوالی جمع‌آوری و به آزمایشگاه ویروس‌شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی ارسال نماید. مرکز سطح سه موظف است در خصوص بیماران ارجاعی از مرکز سطح دو، پس از انجام آزمون‌های پیشرفته ایمنی، نتایج به‌دست آمده را برای اطلاع‌رسانی به مرکز سطح دو ارسال نماید.

د- آزمون‌های پیشرفته ایمونولوژی و بررسی مولکولی جهت تعیین



شکل ۱: الگوریتم چگونگی ارجاع بیماران در شبکه

آزمایشگاهی استفاده نمایند. برای درخواست مشورت پزشکان می‌بایست فرم درخواست مشورت که حاوی عنوان مشورت، نام مرکز، شرح حال بیمار و آپلود فایل می‌باشد تکمیل گردد و پاسخ آن توسط شبکه کشوری داده شود.

بیماران بر حسب اینکه در چه شهری (مراکز سطح یک، دو و سه) زندگی می‌کنند اقدام‌های لازم به صورت زیر تعریف می‌شود (شکل ۱).

الف- بیماران ساکن در مراکز سطح یک چنانچه به پزشکان شبکه در آن شهرستان مراجعه نمایند در صورتی که دارای علائم و نشانه‌های هشداردهنده نقص ایمنی و یا فرد مبتلا به نقص ایمنی در خانواده داشته باشند، طی فرم طراحی شده توسط پزشک مرکز سطح یک به متخصص کودکان یا فوق تخصص ایمونولوژی نزدیک‌ترین مرکز سطح دو (مرکز اقماری) ارجاع می‌نماید.

ب- بیماران ساکن در مراکز سطح دو با سابقه عفونت مکرر و یا بیماران ارجاع شده از مراکز سطح یک که به پزشکان شبکه در مرکز سطح دو مراجعه می‌کنند در صورتی که دارای علائم و نشانه‌های

ویروس پولیو ضروری است. روش کار آزمایشگاه روش کار استاندارد WHO است و پرسنل آزمایشگاه برای این کار حساس و اختصاصی دوره دیده‌اند.

به دلیل اینکه بیماران مبتلا به نقص ایمنی هومورال قادر به تولید آنتی‌بادی و خنثی‌سازی ویروس پولیو نیستند، ویروس به مدت طولانی در مدفوع بیمار دفع می‌شود. بنابراین در صورتی که ویروس پولیو در مدفوع بیمار نقص ایمنی هومورال شناسایی شد باید به صورت ماهانه از بیمار نمونه مدفوع گرفته و به آزمایشگاه ملی پولیو فرستاده شود تا دفع ویروس کنترل گردد. نمونه‌گیری ماهانه و پایش مداوم دفع ویروس باید به صورت ماهانه ادامه یابد تا حداقل دو نمونه منفی از بیمار حاصل شود. در مدت دفع ویروس به بیمار و اطرافیانش موارد بهداشتی برای آلوده نکردن دیگران و محیط آموزش داده می‌شود.

پیشنهاد می‌شود به منظور بهبود وضعیت تشخیصی بیماران نقص ایمنی در کشور ایران ضروری است مجموع پزشکان موجود در کشور که دست‌اندرکار در تشخیص و درمان بیماران با سابقه عفونت مکرر و بیماران با تشخیص نقص ایمنی هستند و همچنین امکانات آزمایشگاهی مراکز تشخیصی-درمانی در مراکز استان‌ها و شهرستان‌ها در قالب یک شبکه کشوری تعریف گردند.

با افزایش سطح آگاهی پزشکان شبکه نسبت به بیماری‌های نقص ایمنی، توانمندسازی یک یا دو آزمایشگاه مراکز دولتی در مراکز استان‌ها و شهرستان‌ها و بهبود روابط علمی بین پزشکان در خصوص مشاوره پزشکی و برقراری نظام ارجاع کارآمد بیماران از مراکز کوچک‌تر به مراکز بزرگ‌تر با امکانات بیشتر می‌توان وضعیت تشخیص و درمان بیماران نقص ایمنی در کشور را بهبود بخشید. بدیهی است با افزایش بیماران تشخیص داده شده و انجام غربالگری بیماران نقص ایمنی و نظارت مداوم بر دفع ویروس از طریق مدفوع در مبتلایان، می‌توان از بروز احتمالی اپیدمی پولیو پیشگیری کرد. در نتیجه، برای افزایش بیماران تشخیص داده شده و غربالگری بیماران نقص ایمنی لازم است اقدامات زیر صورت گیرد.

- ۱- تأسیس شبکه کشوری بیماری‌های نقص ایمنی اولیه با پوشش کشوری پزشکان و افزایش آگاهی آنان و همچنین ثبت بیماران نقص ایمنی تشخیص داده شده از طریق شبکه کشوری.
- ۲- ایجاد برنامه کشوری غربالگری بیماران نقص ایمنی جهت شناسایی احتمالی موارد (iVDPV).

ژن معیوب (به روش Exome sequencing) و همچنین آزمون‌های فانکشنال برای بیماران مبتلا به نقص ایمنی تشخیص داده شده در هر یک از اقماری و منطقه‌ای شبکه کشوری توسط آزمایشگاه مرکز تحقیقات نقص ایمنی انجام می‌گردد.

برنامه‌های ثبت بیماری‌های نقص ایمنی، نقش مهم و انکارناپذیری در توسعه تحقیقات علوم پایه و بالینی دارد و سیستم ثبت بیماری می‌تواند مبنای تحقیقات اصیل علمی باشد. همچنین برنامه‌های ثبت بیماری‌ها و پیامدهای سلامت می‌توانند نقش مهمی در حل مشکلات سلامت داشته باشد و شواهد لازم برای تصمیمات مدیران و سوبدرندگان مختلف را فراهم نماید.

در شبکه کشوری نقص ایمنی، برای تمامی بیماران معرفی شده به سامانه ثبت، افزون‌بر صدور کارت شناسایی نقص ایمنی، موضوع نتیجه بررسی دفع ویروس پولیو در بیمار از طریق بخش ویروس‌شناسی دانشکده بهداشت پیگیری می‌شود.

تمامی بیماران مبتلا به فلج شل حاد و همچنین غربالگری بیماران نقص ایمنی از نظر دفع ویروس مشتق از واکسن فلج اطفال در آزمایشگاه ملی پولیو انجام می‌شود. آزمایشگاه ملی پولیو در گروه ویروس‌شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار دارد. این آزمایشگاه از سال ۱۳۴۵ کار بر روی ویروس پولیو را آغاز کرده و از سال ۱۳۷۴ به شبکه آزمایشگاه‌های پولیوی سازمان جهانی بهداشت (WHO) پیوسته است.

به دلیل لزوم رعایت استانداردهای آزمایشگاهی تعیین شده از طرف WHO برای آزمایشگاه‌های پولیوی سراسر جهان، آزمایشگاه ملی پولیو تنها آزمایشگاه ویروس‌شناسی در سراسر ایران است که اجازه کار بر روی ویروس پولیو و شناسایی و تعیین تایپ و سوش ویروس پولیو در نمونه‌های مدفوع بیماران مبتلا به فلج شل حاد و نیز بیماران نقص ایمنی را دارد.

آزمایشگاه ملی پولیو هر ساله از طرف WHO مورد بازرسی قرار می‌گیرد و در سه نوبت آزمون مهارت (Proficiency test) برای آزمایشگاه برگزار می‌شود. در آزمون مهارت، نمونه‌های ناشناس از طرف WHO و CDC آمریکا برای آزمایشگاه فرستاده می‌شود و آزمایشگاه باید مراحل جداسازی ویروس، تعیین تایپ، تعیین سوش و غربالگری پولیو ویروس مشتق از واکسن را در نمونه‌ها انجام دهد. کسب امتیاز حداقل ۹۰٪ برای تمدید مجوز آزمایشگاه برای کار بر روی

## References

1. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018;38(1):129-43.
2. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J6, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(6):1763-70.
3. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoost MH, Shaghghi M, Modaresi M, Azizi G, et al. Infectious and noninfectious pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27(4):213-24.
4. Gray PE, Namasivayam M, Ziegler JB. Recurrent infection in children: when and how to investigate for primary immunodeficiency? *J Paediatr Child Health* 2012;48(3):202-9.
5. Bazregari S, Azizi G, Tavakol M, Asgardoost MH, Kiaee F, Tavakolinia N, et al. Evaluation of infectious and non-infectious complications in patients with primary immunodeficiency. *Cent Eur J Immunol* 2017;42(4):336-41.
6. Mamishi S, Eghbali AN, Rezaei N, Abolhassani H, Parvaneh N, Aghamohammadi A. A single center 14 years study of infectious complications leading to hospitalization of patients with primary antibody deficiencies. *Braz J Infect Dis* 2010;14(4):351-5.
7. Kobrynski L, Powell RW, Bowen S. Prevalence and morbidity of primary immunodeficiency diseases, United States 2001-2007. *J Clin Immunol* 2014;34(8):954-61.
8. Saadat M, Ansari-Lari M, Farhud DD. Consanguineous marriage in Iran. *Ann Hum Biol* 2004;31(2):263-9.
9. Tadmouri GO, Nair P, Obeid T, Al Ali MT, Al Khaja N, Hamamy HA. Consanguinity and reproductive health among Arabs. *Reprod Health* 2009;6:17.
10. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(6):1066-75.
11. Shahmahmoodi S, Mamishi S, Aghamohammadi A, Aghazadeh N, Tabatabaie H, Gooya MM, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in immunodeficient children, Iran, 1995-2008. *Emerg Infect Dis* 2010;16(7):1133-6.
12. Shaghghi M, Shahmahmoodi S, Abolhassani H, Soleyman-Jahi S, Parvaneh L, Mahmoudi S, et al. Vaccine-derived polioviruses and children with primary immunodeficiency, Iran, 1995-2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22(10):1712-9.
13. Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol* 2005;59:587-635.
14. Tebbens RJ, Pallansch MA, Kew OM, Caceres VM, Jafari H, Cochi SL, et al. Risks of paralytic disease due to wild or vaccine-derived poliovirus after eradication. *Risk Anal* 2006;26(6):1471-505.
15. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res* 2018;66(3):367-80.
16. Modell V, Gee B, Lewis DB, Orange JS, Roifman CM, Routes JM, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI): diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res* 2011;51(1):61-70.
17. Shaghghi M, Soleyman-Jahi S, Abolhassani H, Yazdani R, Azizi G, Rezaei N, et al. New insights into pathophysiology of immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus infection; systematic review of over 5 decades of data. *Vaccine* 2018;36(13):1711-9.
18. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Kutukculer N, Wassilak SG, Pallansch MA, Kluglein S, et al. Patients with primary immunodeficiencies are a reservoir of poliovirus and a risk to polio eradication. *Front Immunol* 2017;8:685.
19. Couzin J. Infectious diseases. Report concludes polio drugs are needed: after disease is eradicated. *Science* 2006;311(5767):1539.
20. Collett MS, Hincks JR, Benschop K, Duizer E, van der Avoort H, Rhoden E, et al. Antiviral activity of pocapavir in a randomized, blinded, placebo-controlled human oral poliovirus vaccine challenge model. *J Infect Dis* 2017;215(3):335-43.
21. McKinlay MA, Collett MS, Hincks JR, Oberste MS, Pallansch MA, Okayasu H, et al. Progress in the development of poliovirus antiviral agents and their essential role in reducing risks that threaten eradication. *J Infect Dis* 2014;210 Suppl 1:S447-53.
22. Abolhassani H, Tavakol M, Chavoshzadeh Z, Mahdaviyani A, Momen T, Yazdani R, et al. National consensus on diagnosis and management guidelines for primary immunodeficiency. *Immunol Gen J* 2019;2(1):1-21.

## Establishment of national primary immunodeficiency network, requisite of health organization and final stage of polio eradication: review article

### Abstract

Received: 04 Nov. 2019 Revised: 12 Nov. 2019 Accepted: 12 Apr. 2020 Available online: 19 Apr. 2020

Asghar Aghamohammadi  
M.D., Ph.D.<sup>1\*</sup>  
Mohammadreza Shaghaghi  
M.D.<sup>1</sup>  
Hassan Abolhassani M.D.,  
Ph.D.<sup>2</sup>  
Reza Yazdani Ph.D.<sup>1</sup>  
Seyed Mohsen Zahraie M.D.<sup>3</sup>  
Mohammad Mehdi Goya  
M.D.<sup>3</sup>  
Susan Mahmoudi M.D.<sup>3</sup>  
Nima Rezaei M.D., Ph.D.<sup>1</sup>  
Shohreh Shahmahmoodi  
Ph.D.<sup>4</sup>

1- Research Center for Immunodeficiencies, Children's Medical Center Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Research Center for Primary Immunodeficiencies, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Center for Communicable Disease Control, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran.

4- Department of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Research Center for Immunodeficiencies, No 142, East Nosrat St., Dr. Qarib St., Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-66129187  
E-mail: aghamohammadi@tums.ac.ir

Primary immunodeficiency diseases (PIDs) is a diverse group of diseases, characterized by a defect in the immune system. These patients are susceptible to recurrent respiratory infections, gastrointestinal problems, autoimmune diseases, and malignancies. In most cases, patients with primary immunodeficiency disorders have genetic defects and are monogenic disorders that follow a simple Mendelian inheritance, however, some PIDs recognize a more complex polygenic origin. Overall, almost 70 to 90 percent of patients with primary immunodeficiency are undiagnosed. Given that these patients are exposing to respiratory infectious agents and some live-attenuated vaccines, thus they have a high risk to some clinical complications. The administration of oral polio vaccine in patients with PIDs especially can increase the possibility of acute flaccid paralysis. These patients will excrete the poliovirus for a long time through their feces, even though they are not paralyzed. Long-term virus proliferation in the vaccinated individuals causes a mutation in the poliovirus and creates a vaccine-derived polioviruses (VDPVs), which is a major challenge to the final stages of the worldwide eradication of polio.

To increase the diagnosis and identification of patients with immunodeficiency and carrying out a national plan for screening patients with immunodeficiency from the fecal excretion of the poliovirus, a possible polio epidemic can be prevented during post-eradication. Development of laboratory facilities in provincial and city centers, improvement of communications among physicians regarding medical consultation and establishment of referring systems for patients by national network lead to improve status of diagnosis and treatment of patients with primary immunodeficiencies. In this context, launching and activating the national network of immunodeficiency diseases is essential for improving the health of children and reducing the cost of the health system of the country. A national network of immunodeficiency can lead to increase awareness of physicians regarding primary immunodeficiency disorders, improve collaboration among physicians about genetic consultation and establish a practical referral system in Iran that results in increased diagnosis and improve treatment of patients with primary immunodeficiency disorders.

**Keywords:** child, poliovirus, primary immunodeficiency diseases, review, screening, vaccines.