

## مطالعه میزان بقای بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه مراجعه کننده به بیمارستان مرکز طبی کودکان از سال ۱۳۵۸ تا ۱۳۸۳

دکتر حبیبه مظفری<sup>۱</sup>، دکتر زهره پورپاک<sup>۲</sup>، دکتر مصطفی معین<sup>۳</sup>

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۶/۹/۳

تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۶/۸/۱۹

تاریخ اعلام وصول: ۸۶/۴/۱۶

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیماریهای نقص ایمنی اولیه (PID) شامل یک گروه از بیماریها میباشد که در نتیجه اختلال اولیه در سیستم ایمنی بدن رخ می دهد و شیوع تخمینی اینها ۱ در ۱۰/۰۰۰ تولد زنده می باشد (بجز IgA deficiency). مطالعات مختلفی راجع به بقا بسیاری از بیماریها انجام شده است ولی در رابطه با بیماری PID میزان بقا پس از درمانهای رایج و یا بدون درمان، نیاز به بررسی و مطالعه بیشتر دارد.

**مواد و روشها:** کودکان مبتلا به بیماری نقص ایمنی ثابت شده ۸-۱۸ ساله که از سال ۱۳۸۳-۱۳۵۸ جهت درمان و پیگیری به بیمارستان مرکز طبی کودکان مراجعه کرده، وارد این مطالعه شده و با کمک یکی از والدین و یا در صورت امکان خود بیمار و همینطور با استفاده از پرونده بیمار اطلاعات لازم در مورد بیماری وی، مدت زمان و درمان آن پر گردید. نهایتاً میزان بقا توسط آنالیز کاپلان مایر بدست آمد.

**یافته ها:** کل بیماران مورد مطالعه ۴۴۶ نفر بودند که از این تعداد ۹۸ نفر (۲۲٪) مبتلا به CVID، ۳۷ نفر (۸/۳٪) مبتلا به Brotn، ۲۹ نفر (۶/۵٪) مبتلا به IgA Deficiency، ۸۳ نفر (۱۸/۶٪) مبتلا به Chronic Granulomatose Disease (CGD)، ۶۹ نفر (۱۵/۵٪) مبتلا به Ataxi Telangectasis، ۶ نفر (۱/۳٪) مبتلا به Hyper IgM، ۱۸ نفر (۴٪) مبتلا به Leukocyte Adhesion Deficiency و ۲۳ نفر (۵/۲٪) مبتلا به Sever Combined immune deficiency بودند. از کل بیماران ۲۸۲ نفر مذکر (۶۳/۲٪) و ۱۶۴ نفر مونث (۳۶/۸٪) بودند. میانگین سن در کل بیماران ۸/۶۶ ± ۱۳/۰۱ سال بود که در بیماران مبتلا به بیماریهای مختلف متفاوت بود. میزان بقا کل بیماران در این مطالعه ۱/۴۲ ± ۴۷/۸۱ سال بود و در کل حدود ۲۰٪ بیماران نقص ایمنی قبل از سن ۲۵ سالگی فوت کرده بودند و حدود ۸۰٪ افراد میتوانند حداقل تا ۶۰ سالگی زندگی کنند. میانگین Survival در بیماران CVID در مطالعه ما ۳/۲۳ ± ۴۲/۷۶ سال و در بیماری بروتون میزان بقا ۱/۹۹ ± ۲۸/۴۲ سال بود و در بیماری Hyper IgM نیز میزان بقا ۳/۶۵ ± ۱۸/۰۴ سال و در بیماری CGD میزان بقا ۱/۹۳ ± ۵۱/۷۷ سال و در بیماری IgA deficiency میزان بقا بیماران در این مطالعه ۱/۳ ± ۲۷/۱ سال و در بیماری SCID میزان بقا ۰/۷۱ ± ۴/۴۹ سال بدست آمده است.

**نتیجه گیری:** گرچه بیماریهای گروه PID ناشایع هستند ولی تاخیر در تشخیص و درمان بموقع آنها میتواند سبب افزایش مورتالیتیه و همچنین کاهش طول عمر آنها شود و تشخیص و درمان به موقع سبب افزایش طول عمر و بقا آنها میشود. در کل میزان بقا بیماران مبتلا به بیماریهای نقص ایمنی اولیه در مطالعه ما نسبت به سایر مطالعات در نقاط مختلف دنیا کمتر بوده است که میتواند بعلا عدم تشخیص و درمان بموقع آنها باشد.

**کلمات کلیدی:** بیماری نقص اولیه، سیستم ایمنی، میزان بقا

۱- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی دانشگاه تهران (\*نویسنده مسؤل) تلفن: ۰۹۱۲۳۳۵۹۲۴ آدرس الکترونیک: mozafart@sina.tums.ac.ir

۲- دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی دانشگاه تهران

۳- استاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی دانشگاه تهران

## مقدمه

در بیماران مبتلا به تومور (۹) و حتی میزان بقاء بیمار بعد از تزریق خون (۱۰) انجام شده است. ولی در رابطه با بیمار PID میزان بقاء پس از درمانهای رایج و یا تعداد سالهای بدون وقوع عفونت شدید، نیاز به بررسی و مطالعه بیشتری دارد.

## مواد و روشها

کودکان مبتلا به نقص ایمنی ثابت شده ۱۸-۸ ساله که از سال ۱۳۸۳-۱۳۵۸ جهت درمان و پیگیری به بیمارستان مرکز طبی کودکان مراجعه کرده وارد این مطالعه شده و با کمک یکی از والدین و یا در صورت امکان خود بیمار و همینطور با استفاده از پرونده بیمار اطلاعات لازم درمورد بیماری وی، مدت زمان و درمان آن به ثبت رسید. نهایتاً میزان بقا که توسط آنالیز کاپلان مایر بدست آمد.

## یافته‌ها

کل بیماران مورد مطالعه ۴۴۶ نفر بودند که از این تعداد ۹۸ نفر (۲۲٪) مبتلا به CVID، ۳۷ نفر (۸/۳٪) مبتلا به Bruton، ۲۹ نفر (۶/۵٪) مبتلا به IgA Deficiency، ۸۳ نفر (۱۸/۶٪) مبتلا به CGD) Chronic Granulomatose Disease، ۶۹ نفر (۱۵/۵٪) مبتلا به Ataxi Telangectasis، ۶ نفر (۱/۳٪) مبتلا به Hyper IgM، ۱۸ نفر (۴٪) مبتلا به Leukocyte Adhesion Deficiency، ۲۳ نفر (۵/۲٪) مبتلا به Sever Combined immune deficiency بودند. از کل بیماران ۲۸۲ نفر مذکر (۶۳/۲٪) و ۱۶۴ نفر مونث (۳۶/۸٪) بودند.

میانگین سن در کل بیماران  $13/01 \pm 8/66$  سال بود که در بیماران مبتلا به بیماریهای مختلف متفاوت بود. میزان بقاء کل بیماران در این مطالعه  $47/81 \pm 1/42$  سال بود و در کل حدود ۲۰٪ بیماران نقص ایمنی قبل از سن ۲۵ سالگی فوت کرده بودند و حدود ۸۰٪ افراد میتوانند حداقل تا ۶۰ سالگی زندگی کنند (شکل ۱). میانگین Survival در بیماران CVID در مطالعه ما  $42/76 \pm 3/23$  سال و در بیماری پروتون میزان بقا  $28/42 \pm 1/99$  سال بود و در بیماری Hyper IgM نیز میزان بقا  $18/04 \pm 3/65$  سال و در بیماری میزان بقا CGD  $51/77 \pm$  سال و در بیماری IgA deficiency میزان بقا بیماران در این مطالعه  $27/1 \pm 1/3$  سال و در بیماری SCID میزان بقا  $4/49 \pm 0/71$  سال بدست آمده است.

بیماریهای نقص ایمنی اولیه شامل یک گروه از بیماریها میباشد که در نتیجه اختلال اولیه در سیستم ایمنی بدن رخ می دهد و فرد را مستعد ابتلا به عفونتهای ویروسی قارچی و ویروسی باکتریال و تک یاخته ای مکرر می سازد. از طرفی سیستم ایمنی می تواند در اثر شرایط پاتولوژیک (بدخیمی - سوء تغذیه و...) و داروها بطور ثانویه تحت تاثیر قرار گیرد که نقص ایمنی ثانویه نامیده می شود. تاکنون بیش از ۸۰ نوع بیماری نقص ایمنی اولیه کشف و شناخته شده است (۶-۱). بیماری common variable immune deficiency (CVID) و x-linked agamaglobulinemia دو مثال شایع از این بیماریها میباشند (۳-۱). از مهمترین انواع بیماری PID می توان به موارد زیر اشاره کرد: agammaglobulinemia X-linked، Hyper IgA deficiency، Whiscott.Aldrig.Syndrom، SCID، CVID. شیوع تخمینی بیماری نقص اولیه (PID) در ۱ در ۱۰/۰۰۰ تولد زنده می باشد (بجز IgA deficiency) (۵ و ۶). تظاهرات اصلی PID افزایش استعداد ابتلا به عفونت است یعنی افزایش ابتلا به عفونت، افزایش شدت عفونت، طولانی شدن دوره عفونت - عفونتهای مکرر بدون فاصله بهبودی در بین حملات عفونت، عوارض شدید یا غیر قابل انتظار - عفونت با ارگانسیم غیر معمولی یا فرصت طلب (۱ و ۲) از طرفی احتمال ابتلا به اختلالات اتوایمیون مثل ITP، آنمی پرنیشیوز، SLE-RA و بدخیمی ها در این ها وجود دارد (۵ و ۶).

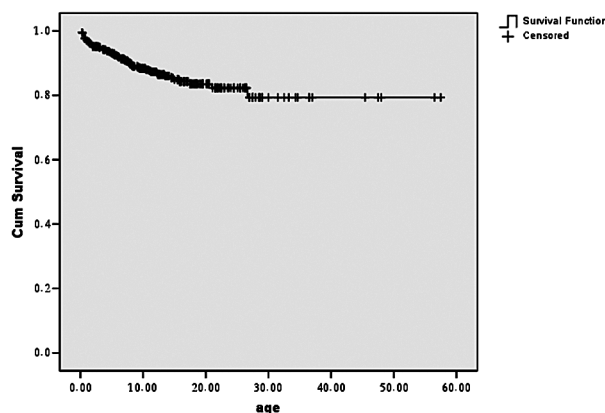
بیماران مبتلا به بیماریهای نقص ایمنی اولیه درمان نشده ممکنست دچار عفونتهای تهدیدکننده حیات، یا صدمه مزمن به ارگانها و یا بیماری ناتوان کننده شوند که بطور مشخص کیفیت زندگی و حتی امید به زندگی آنها را تحت تاثیر قرار میدهد. از طرفی، بعلا پیشرفتهای اخیر در درمان این بیماران، بچه هایی که ممکن نبود تا بزرگسالی زنده بمانند در حال حاضر دارای طول عمر بیشتری هستند و تا بزرگسالی زنده میمانند (۱).

مطالعات مختلفی راجع به بقا سایر بیماریها از جمله سیکل سل آنمیا انجام شده است که نشان داد میزان بقاء فرد بدون وقوع حملات کربزی حاد تا سن ۱۸ سالگی ۸۸/۵٪ است (۷). همینطور مطالعات دیگری راجع به بقای بیماران مبتلا به سایر بیماریها از جمله بیماریهای مادرزادی قلبی (۸) و یا میزان بقاء گرافت استخوان

پروپیلانگلیکول با IVIG میگیرند و بایستی طول عمری نسبتاً طبیعی داشته باشند (۱۲). در این مطالعه میزان بقا کمتر از حد طبیعی میباشد که احتمالاً "بخاطر مشکلات مادی (گران بودن دارو و بیمه نبودن آن) و همینطور دسترسی نبودن دارو در همه جای کشور میباشد. در مورد بیماری Hyper IgM نیز میزان بقا در این مطالعه با سایر مطالعات همخوانی دارد. در سایر مطالعات آمده است که این بیماران در دهه دوم عمر بعلت پرولیفراسیون غیر قابل کنترل IgM در اعضای مختلف بدن و افزایش ریسک کانسر مورتالیتیه بالایی دارند (۱۲) در مورد بیماری CGD در سایر مطالعات آمده است که علائم بیماری در سال اول عمر بروز میکند (۱۳) که در مطالعه ما در  $2/91 \pm 1/03$  سالگی بدست آمده است. همینطور ذکر شده است که این بیماران مستعد ابتلا به عفونتهایی مثل آسپرژیلوس و استاف میباشند که نهایتاً ابتلا به همین عفونتها باعث فوت آنها میشود (۱۵). در مورد بیماری IgA deficiency که در بعضی مطالعات آنرا شایعترین بیماری نقص ایمنی خوانده اند (۱۶) میزان بقای بیماران در این مطالعه  $2/25 \pm 1/03$  سال بوده است و سن شروع بیماری نیز  $2/25 \pm 1/03$  سال بدست آمده است. در این بیماران تشخیص و کنترل به موقع عفونتها در مان اصلی است که در صورت درمان بموقع و صحیح عفونتها این بیماران طول عمر طبیعی خواهند داشت (۱۳).

در کل میزان بقای بیماران مبتلا به بیماریهای نقص ایمنی اولیه در مطالعه ما نسبت به سایر مطالعات در نقاط مختلف دنیا کمتر بوده است که میتواند بعلت عدم تشخیص و درمان بموقع آنها و همینطور مشکلات مادی و عدم دسترسی به داروهای خاص در همه جای کشور باشد. از جمله مشکلات مادی، گران بودن داروها و تحت پوشش بیمه نبودن آنها میباشد. بسیاری از این بیماران در نقاط دورافتاده کشور زندگی میکنند و امکان تهیه داروهای مورد نیاز را بصورت مرتب و مادام العمر ندارند. از طرفی امکان عمل پیوند مغز استخوان که درمان قطعی اصلی بسیاری از بیماریهای این گروه از جمله بیماری SCID است، در ایران کم بوده و هزینه آن نیز زیاد است. ولی در مواردیکه امکان درمان وجود داشته باشد مثل بیماری بروتون همانطور که دیده شد میزان بقای بیماران تا ۲۸ سال افزایش داشته است و این اهمیت درمان را در این گروه بیماریها نشان میدهد.

Survival Function



شکل ۱- میزان بقای کل بیماران نقص ایمنی اولیه

## بحث و نتیجه گیری

گرچه بیماریهای گروه PID ناشایع هستند ولی تاخیر در تشخیص و درمان بموقع آنها میتواند سبب افزایش مورتالیتیه و همچنین کاهش طول عمر آنها شود. (۱۱) میزان بقای کل بیماران در این مطالعه  $47/81 \pm 1/42$  سال بود و شایعترین بیماری در افراد مورد مطالعه بیماری CVID بود که در سایر مطالعات نیز شایعترین بیماری را CVID ذکر میکنند. (۱۲) میانگین Survival در این بیماری در مطالعه ما  $42/76 \pm 3/23$  سال بود که با توجه به اینکه سن شروع تظاهرات بیماری را در سایر مطالعات دهه دوم عمر ذکر میکنند (۱۲) میزان بقای بیماران ما کمتر از افراد سالم میباشد. لازم به ذکر است که در مطالعه ما سن شروع علائم خیلی زودتر از آنچه در دیگر مطالعات ذکر شده میباشد یعنی  $3/16 \pm 0/76$  سال بوده است. در این مطالعه کمترین میزان بقا مربوط به بیماران مبتلا به بیماری SCID بوده است که آن هم بعلت طبیعت خود بیماری است که اینها اختلال شدید هم در ایمنی سلولی و هم در ایمنی هومورال دارند. این بیماری در همان اوایل کودکی (در اولین ۳ ماه زندگی کودک) بروز میکند و بعلت استعداد زیاد کودک به ابتلا به عفونتهای ویرال و باکتریال، معمولاً مرگ در اثر ابتلا به همین عفونتها رخ میدهد. البته در سایر مطالعات نیز از این بیماری بعنوان یک بیماری کشنده یاد شده است و گفته شده است که مرگ نیز در دهه اول زندگی رخ میدهد. درمان استاندارد این بیماران پیوند مغز استخوان میباشد که میتواند برای این بیماران حیاتی باشد و باعث افزایش طول عمرشان شود (۱۴-۱۲). در مورد بیماری بروتون، با توجه به اینکه این بیماران درمان

## References

- 1- Stihm ER. Immunodeficiency Disorders: General Considerations Immunologic disorders in infants & children. Part II: Immunodeficiency disorders 4 th Edition .W.B Saunders Company 1996: 201- 252.
- 2- Rosen FS, Ralph JP, Eibe M, et al: Primary immunodeficiency disease, Report of a WHO Scientific group. J clin Exp Immunol 1997; 1: 1-28.
- 3- J Pediatric Health care: Primary immunodeficiency disorders in children: Prompt diagnosis can lead the life saving treatment: 2002; 16 (1):16-21.
- 4- Conley ME, Stiehm ER: Immunologic disorder in infants and children: General Considerations in Immunodeficiency disorders ER stiehm (eds). Philadelphia, WB saunders, 1996: 201-252.
- 5- Cunningham-Rundles c: clinical and immunologic analysis of 103 patients with CVID J clin Immunol 1989: 22-23.
- 6- Recardo U. Sorensen: Primary Immune Deficiency: presentation, Diagnosis, 8 management, pediatric clinics of North America Volume 47, No 6, Decomber 2000.
- 7- Eiserc C, Morse R. The measurement of quality of life in children: past and future perspectives. J dev Behav Pediatr 2001; 22: 248-256.
- 8- Hildebrand, Eric Gowing, Frank M. Graziano. Identifying patients with immunodeficiencies: Part 1. Journal of Respiratory Diseases. 2001; 22(8): 471-480.
- 9- Alain Fischer. Human primary immunodeficiency diseases: a prospective. Nature immunology 2004; 5: 23-30.
- 10- Emma Zi Yin, Donald P Frush, Lane F Donnelly and Rebecca H Buckley. Primary immunodeficiency disorders in pediatric patients. American Journal of Roentgenology (AJR) 2001; 176:1541-1552.
- 11- Eiser, Chrstine B., Morse, Rachel b. The measuring of quality of life in children: past and future prospective. Journal Behavioral Pediatric. 2001; 22(4); 248-256.
- 12- Calaminus. Pediatric quality of life questionnaire (PEDQOL) 1992. Available at: [http:// www.Kraniopharyngeom.com](http://www.Kraniopharyngeom.com)
- 13- Rosan FS, Cooper MD, Wedgwood R. The primary immunodeficiencies. New Engl J Med 1995; 333: 431-440.
- 14- Gradulf A, Bjorvell H, Gustafson R, Hammarstrom L, and Smjith CL.. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusion. Clin Exp immunol 1993; 92: 200-204.
- 15- Alison J carr, Barry Gibson, Peter G Robinson. Is quality of life determined by experienced by expectations or experience? British Medical Journal; May 2001; 322: 1240-43.
- 16- Hildebrand, J. Gowing, E. Graziano, F. M. Identifying patients with immunodeficiencies: Part 1. JOURNAL OF RESPIRATORY DISEASES. 2001, 22(8): 471-480.

Archive of SID

## Survival Analysis in Patients with Primary Immunodeficiency Disorders in 1979-2004

\*Mozaffari H; MD<sup>1</sup>, Pour pak Z; MPH<sup>2</sup>, Moein M; MD<sup>3</sup>

### Abstract

**Background:** The primary immunodeficiency disorders (PID) are abnormalities in development and maturation of the immune system and PI patients may experience frequent infections. They may have a significant limitation in their physical and psychological well-being secondary to their illness. The purpose of this study was to describe the survival time of Iranian patients with PI D over a period of 25 years.

**Materials and Methods:** Four hundreds and forty six patients with definite diagnosis of PID (based on standard criteria and laboratory tests), attending Allergy and Immunology clinic in Children Medical Center Hospital, ranging in age from 8-18 Years old, were studied and followed. A questionnaire was filled for recording all necessary information.

**Results:** The mean age of all patients (63.2% male and 36.8% female) was  $8.66 \pm 13.01$  years and overall survival time was  $47.81 \pm 1.42$  years. 20% of patients were died before 25 years old but about 80% of PID patients could live at least 60 years. The mean survival time in common variable immune deficiency was  $42.76 \pm 3.23$  year, in Bruton disease was  $28.42 \pm 1.99$  year, in Hyper IgM disease was  $18.04 \pm 3.65$  year, in Chronic Granulomatose Disease was  $51.77 \pm 1.93$  year, in IgA deficiency disorder was  $27.1 \pm 1.3$  year and in Sever Combined immune deficiency was  $4.49 \pm 0.71$  year.

**Conclusion:** Diagnostic delay can result in high mortality and more complications in untreated patients and failure to provide therapy can be a cause of low survival rate in PID patients. Therefore early diagnosis, good control and appropriate treatment will improve the survival rate.

**Keywords:** Immune System, Mean Age, Primary Immunodeficiency, Survival

1- (\*Corresponding author) Assistant Professor, Army University of Medical Sciences, Immunology, Ashtma & Allergy Research Center of Tehran University. Tel:09123835924 E-Mail: mozafart@sina.tums.ac.ir

2- Associate Professor, Tehran University of Medical Sciences, Immunology, Ashtma & Allergy Research Center

3- Professor, Tehran University of Medical Sciences, Immunology, Ashtma & Allergy Research Center