

Research Paper

Prevalence of Primary Immunodeficiency Diseases and Related Risk Factors Among Children Attending a Hospital in Ahvaz, Iran



Farhad Abolnezhadian<sup>1</sup>, Sara Iranparast<sup>2,3</sup>, \*Bahareh Vojouhi<sup>1</sup>

1. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Abuzar Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences and Health Services, Ahvaz, Iran.
2. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences and Health Services, Ahvaz, Iran.
3. Student of Research Committee, Faculty of Medicine, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.



**Citation** Abolnezhadian F, Iranparast S, Vojouhi B. [Prevalence of Primary Immunodeficiency Diseases and Related Risk Factors Among Children Attending a Hospital in Ahvaz, Iran (Persian)]. *Jundishapur Journal of Medical Sciences*. 2022; 21(1):16-27. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.1.2273>

**doi** <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.1.2273>



Received: 21 Nov 2021

Accepted: 26 Jan 2022

Available Online: 01 Mar

**Keywords:**

Immune deficiencies, Children, severe combined immunodeficiency disease, Ahvaz

**ABSTRACT**

**Background and Objectives** Primary immunodeficiency (PI) diseases are those occur because of a primary disorder in the immune system.

**Subjects and Methods** This retrospective study was conducted on 70 children with PI diseases referred to the allergy and immunology department of Abuzar Children Hospital in Ahvaz, Iran from 2015 to 2018.

**Results** The most common PI diseases in the majority of male children (56.92%) were severe combined immunodeficiency disease (21.42%) and chronic granulomatous disease (8.57%). Parents in most of patients (83%) were blood relatives. About 66.67% of all death cases (9.23%) was due to severe combined immunodeficiency disease; hypogammaglobulinemia and Griscelli syndrome accounted for about 16.67% of deaths. The most common manifestations were pneumonia, fever, diarrhea, and sepsis. Based on the family history, 33 children had allergies, 9 had malignancy, one had autoimmune disease, and 39 had mothers with a history of abortion. Most of children were under treatment with intravenous immunoglobulin and prophylactic antibiotics, (99.88% and 88.99%, respectively), while 2.81% were under interferon-gamma therapy and transplantation, and 1.40% were receiving corticosteroids and granulocyte colony-stimulating factor therapy.

**Conclusion** The severe combined immunodeficiency disease, chronic granulomatous disease, and Bru-tan disease are the most common PI diseases in children living in Ahvaz.

**\* Corresponding Author:**

Bahareh Vojouhi, PhD.

Address: Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Abuzar Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences and Health Services, Ahvaz, Iran.

Tel: +98 (915) 3527741

E-Mail: dr.vojouhi@gmail.com

### Extended Abstract

#### Introduction

**P** rimary immunodeficiency (PI) diseases include a group of disorders that occur due to a primary disorder in the immune system. The deficiency in different parts of the immune system make affected people prone to infections, autoimmune diseases, allergies, increased sensitivity, and various cancers. The cause of these diseases has been explained by various mutations in more than 130 genes [8-10].

Insufficient knowledge of PI disorders is the main reason for delayed diagnosis and back of proper treatment, which leads to high morbidity and mortality in the patients [4-12]. Early diagnosis of these disorders has a vital importance in increasing the survival rate and reducing the complications. Considering the lack of studies on the prevalence of PI diseases in south of Iran, this study aims to investigate the prevalence of PI diseases in children living in Ahvaz, Iran and related risk factors.

#### Methods

This is a retrospective study. After obtaining ethics approval from the ethics Committee of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, all medical records of patients with PI diseases admitted to the Allergy and Immunology Department of Abuzar Hospital in Ahvaz, Iran between 2015 and 2018 were examined. One of the inclusion criteria was the existence of accurate data in patients who were hospitalized due to treatment, disease complications, and other reasons related to the immune system disorder. Diagnosis of diseases was based on the tests with high sensitivity (>90%) and high specificity (>85%)

Demographic information (age, gender, height and weight), epidemiological data, personal and family history (parents' relationship, and history of PI disorders in the family), maternal factors, clinical symptoms, laboratory data (Nitroblue Tetrazolium test, immunoglobulin test, complement activity, flow cytometry, sputum smear, PPD, etc.), and the reasons led to death (misdiagnosis, delayed diagnosis, and insufficient knowledge/unwillingness of physicians to perform differential diagnostic tests) were extracted from the medical records using a researcher-made checklist. The type of PI disorder and factors related to the disease were determined by an expert and approved by an immunologist. The research-

er recalled the patients and invited them to confirm and complete the information.

#### Results

Seventy patients were included in the study. Their age ranged from 2 to 240 months and 92.56% were male. The mean age of male and female children was 47.17 and 42.10 months, respectively, but there was no significant difference. The mean age of disease onset was 60.76 months (29.88 in males and 31.9 in females). The highest mean age of diagnosis was related to Hyper IgE (90.4 months). The mean interval between the onset and diagnosis of the disease was 14.66 months. The most common complaint was fever (42.11%), followed by cough (18.42%). Regarding clinical symptoms, 30% had pneumonia. The prevalence of severe combined immunodeficiency (SCID) and chronic granulomatous disease (CGD) was 21.42%. The mortality rate was 9.23%, of which 66.67% was related to SCID. Moreover, 77.78% of patients had Arab ethnicity. Most of patients were the first child in the family and 88.33% had parents who were blood relatives. In 41.42% of patients, there was a family history of PI diseases, and 14.91% had a history of previous death with unknown cause in family members. Furthermore, 30.98% had a previous history of allergies in family members. About 10.89% of participants had abnormal appearances, such as facial anomaly. In terms of treatment methods, the most common method was intravenous immunoglobulin (99.88%), followed by antibiotics (88.99%).

#### Discussion

The results of this study showed the high prevalence of SCID and CGD in children living southwestern Iran. The relative prevalence of PI disease is 1 in 10,000 live births, which causes high costs for the family and society. Awareness and early diagnosis of these disorders can reduce the cost and mortality rate. In our study, the prevalence was higher in males (maybe because most of PI diseases are X-linked disorders), and no evidence of malignancy was found in children compared to general population which may be related to the sample size. In half of patient, the age of diagnosis was about 3-10 years, which indicates the delay in diagnosis. The most involved organ was the lung. In the majority of cases, parents were blood relatives, which requires to aware the society about it.

Some of the limitations of the study were being retrospective, lack of some information, and the death of some patients. It seems that accurate data and increasing the public knowledge of PI diseases, its symptoms, the risks of consanguineous marriages, and the screening tests can lead to reduction in the prevalence of PI diseases and their financial burden on the health system and families.

### **Ethical Considerations**

#### **Compliance with ethical guidelines**

Ethical permission (Ethics Code: U-97195) has been obtained from [Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences](#).

#### **Funding**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### **Authors' contributions**

The authors declared no conflict of interest.

#### **Conflicts of interest**

The authors declared no conflict of interest

#### **Acknowledgements**

The researchers would like to express their gratitude to the research assistant of [Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences](#), and the people who helped in this study in some way.

## مقاله پژوهشی

## اپیدمیولوژی نواقص ایمنی اولیه و فاکتورهای مرتبط در کودکان مراجعه کننده به بیمارستان تخصصی کودکان ابودر اهواز (سانتر جنوب غرب کشور)

فرهاد ابولنژادیان<sup>۱</sup>، سارا ایران پرست<sup>۲،۳</sup>، \*بهاره وجوهی<sup>۱</sup>

۱. گروه آموزشی اطفال، دانشکده پزشکی، بیمارستان ابودر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲. گروه آموزشی ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۳. کمیته تحقیقات، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

## چکیده

تاریخ دریافت: ۳۰ آبان ۱۴۰۰  
تاریخ پذیرش: ۰۶ بهمن ۱۴۰۱  
تاریخ انتشار: ۰۱ فروردین ۱۴۰۱

**زمینه و هدف:** نقایص ایمنی اولیه شامل طیف وسیعی از بیماری‌ها و سندرم‌های بالینی است که در نتیجه اختلال اولیه در سیستم ایمنی بدن رخ می‌دهد.

**روش بررسی:** این پژوهش، یک مطالعه گذشته‌نگر بر روی بیماران مبتلا به نقایص ایمنی اولیه مراجعه کننده بخش آلرژی و ایمونولوژی بیمارستان کودکان ابودر اهواز در بازه زمانی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۷ است.

**یافته‌ها:** هفتاد کودک دچار نقص ایمنی اولیه در این مطالعه وارد شدند. شایع‌ترین فرم نقایص ایمنی اولیه در بیشتر مردان مورد مطالعه ۵۶/۹۲ درصد شامل بیماری گرانولوماتوز مزمن، نقص ایمنی مرکب شدید و بروتن می‌شد که شیوع آن‌ها به ترتیب ۲۱/۴۲ درصد و ۸/۵۷ درصد بود. پدر و مادر درصد بالایی از افراد (۸۲ درصد)، نسبت فامیلی نزدیکی به هم داشتند. حدود ۶۶/۶۷ درصد از کل موارد فوتی (۹/۲۳ درصد) مبتلا به نقص ایمنی مرکب شدید بودند و هیپوگاماگلوبولینمی و سندرم گریسلی نیز حدود ۱۶/۶۷ درصد از موارد مرگ را دربر می‌گرفت. شایع‌ترین تظاهر عمومی در افراد به ترتیب پنومونی، تب، اسهال و سپسیس بود. براساس سابقه خانوادگی ۳۳ نفر سابقه آلرژی، ۹ نفر بدخیمی، ۱ نفر بیماری اتوایمیون و ۳۹ نفر از مادران افراد بیمار سابقه سقط جنین داشتند. به ترتیب ۹۹/۸۸ درصد و ۸۸/۹۹ از بیماران تحت درمان با ایمونوگلوبولین وریدی و آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکتیک بودند، در حالی که ۲/۸۱ درصد تحت درمان گاما اینترفرون و پیوند و ۱/۴۰ درصد تحت درمان کورتیکواستروئید و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت بودند.

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد نقص ایمنی مرکب شدید، گرانولوماتوز مزمن و بروتن شایع‌ترین فرم نقص ایمنی اولیه در کودکان مراجعه کننده بودند.

## کلیدواژه‌ها:

نواقص ایمنی، کودکان، بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید، اهواز

## \* نویسنده مسئول:

دکتر بهاره وجوهی

نشانی: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی جندی شاپور اهواز، دانشکده پزشکی، گروه آموزشی اطفال.

تلفن: ۳۵۲۷۷۴۱ (۹۱۵) ۹۸+

رایانامه: dr.vojouhi@gmail.com

## مقدمه

نقایص ایمنی اولیه و تحمیل هزینه‌های بالا به خانواده‌ها، جامعه و سیستم درمانی و لزوم آگاهی تیم پزشکی نسبت به این نواقص، درک میزان شیوع و اپیدمیولوژی انواع نقایص ایمنی در هر منطقه، شرایط بهتری برای برنامه‌ریزی جهت تشخیص و درمان آن ایجاد می‌کند و تشخیص زودهنگام بیماران دچار نقص ایمنی از اهمیت حیاتی در جهت افزایش بقای این افراد برخوردار است که باتوجه‌به اینکه تاکنون مطالعه‌ای در خصوص میزان شیوع نواقص ایمنی در جنوب ایران صورت نگرفته، این مطالعه با هدف بررسی میزان شیوع نواقص ایمنی اولیه و فاکتورهای مرتبط در کودکان مراجعه‌کننده به بیمارستان تخصصی کودکان ابودر شهر اهواز انجام شد.

## روش بررسی

این یک مطالعه از نوع گذشته‌نگر<sup>۲</sup> است که بر روی بیماران مبتلا به نقایص ایمنی اولیه انجام شد. در این مطالعه، بعد از کسب مجوز اخلاق از کمیته سازمانی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، همه پرونده‌های پزشکی بیماران دچار نواقص ایمنی اولیه که در بخش آلرژی و ایمونولوژی بیمارستان ابودر اهواز که در بازه زمانی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۷ بستری بودند، بررسی شدند.

وجود اطلاعات کامل و دقیق از پرونده‌های پزشکی افرادی که به دلایل دریافت درمان، عوارض بیماری و سایر علل با تشخیص اختلال سیستم ایمنی منجر به بستری شده بودند، از جمله معیارهای ورود به مطالعه بود و پرونده‌های دارای اطلاعات ناقص از روند بررسی کنار گذاشته شدند. تشخیص بیماران از هر نوع بر اساس آزمایشات اختصاصی همان بیماری (با حساسیت بالا (>۹۰ درصد) و اختصاص یافتن بالا (>۸۵ درصد)) در آزمایشگاه‌های معتبر و مورد قبول دانشگاه چه در اهواز و چه در مواردی که آزمایشگاه‌های معتبر سایر مناطق دانشگاهی گذاشته شده بود، در تکرار آن‌ها نیز نتایج و تشخیص‌های قبلی تکرار شدند.

در موارد عدم اطمینان به نتایج یا عدم امکان تأیید آن توسط آزمایشات دیگر یا متخصص، پرونده از مطالعه خارج شد. پس از اخذ مجوز اخلاقی از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، داده‌های بالینی، آزمایشگاهی (تست نیترو بلو تترازولیم، ایمونوگلوبولین‌ها، کمپلمان، فلوسیتومتری، اسمیر خلط، تست پوستی توپر کولین و غیره)، اپیدمیولوژیک شامل سابقه شخصی و خانوادگی، فاکتورهای مادری، نقش وراثت، همچنین اطلاعات جمعیت‌شناختی (شامل سن، جنس، قد، وزن، ارتباط بین والدین و سابقه خانوادگی اختلالات ایمنی شناختی)، علائم بالینی منجر شدن به فوت (بیشتر به دلیل عدم آگاهی/عدم تمایل پزشکان نسبت به تشخیص‌های افتراقی بیماری‌های نقص ایمنی اولیه، تشخیص دیر هنگام و عدم درمان مناسب)، بدخیمی و نوع اختلال ایمنی از پرونده‌های پزشکی توسط چک‌لیست محقق ساخته استخراج شد.

بیماری‌های نقص ایمنی اولیه<sup>۱</sup> شامل گروهی از بیماری‌ها است که در نتیجه اختلال اولیه در سیستم ایمنی بدن رخ می‌دهد و قسمت‌های مختلف سیستم ایمنی همانند دفاع هومورال، سلولار و نیز سازوکارهای دفاع غیراختصاصی مانند پروتئین‌های سیستم کمپلمان، سلول‌های فاگوسیتی و سلول‌های کشنده طبیعی<sup>۲</sup> را درگیر می‌کند [۱-۳].

این نقایص در عملکرد قسمت‌های مختلف سیستم ایمنی، افراد مبتلایان مستعد ابتلا به عفونت، بیماری‌های خودایمنی، آلرژی و افزایش حساسیت و ابتلا به سرطان‌های مختلف می‌کند. بروز علائم غیر عفونی مانند نوتروپنی، اتوایمیونیتی، عدم وجود بافت لنفاوی یا لنفادنوپاتی، انتروپاتی، اختلال رشد، درماتیت و آتوپمی در این بیماران نیز به‌طور قابل ملاحظه‌ای دیده می‌شود [۴-۷].

علت این نواقص را موتاسیون‌های مختلف در بیش از ۱۳۰ ژن تشکیل بیان کردند [۸-۱۰] که بیشتر در دوران کودکی شناسایی می‌شود و قسمتی از آن‌ها در بزرگسالی تشخیص داده می‌شود که از پیش آگاهی ضعیفی برخوردارند [۵، ۱۱].

تشخیص این بیماری‌ها بر حسب علائم بالینی، شک اولیه و به دنبال آن انجام آزمایش‌های اختصاصی مانند اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌های خون، فلوسیتومتری سلول‌های خونی و ایمنی، تست‌های عملکرد سلول‌های ایمنی یا بررسی ژنتیک انجام می‌شود. فقدان آگاهی نسبت به بیماری‌های نقص ایمنی اولیه در پزشکان، بزرگ‌ترین دلیل در تأخیر تشخیص و عدم درمان مناسب است که منجر به موربیدیتی و مورتالیتی بالا در این افراد می‌شود [۴، ۱۲].

همچنین مطابق مطالعات اپیدمیولوژیک، بروز و شیوع بیماری‌های نقص ایمنی اولیه به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از میزان واقعی آن‌ها اندازه‌گیری می‌شود که ناشی از فقدان تست‌های غربالگری مؤثر و در دسترس و عدم درک و آگاهی پزشکان از علائم و اپیدمیولوژی نواقص ایمنی در مناطق مختلف است [۴، ۱۲، ۱۳]. بنابراین نواقص ایمنی اولیه معمولاً زمانی که بیماران دچار عفونت‌های مکرر می‌شوند یا در صورت بروز عوارض جدی غیرقابل درمان و برگشت‌ناپذیر تشخیص داده می‌شوند که اهمیت تشخیص به موقع این بیماران را می‌توان در کاهش مورتالیتی و موربیدیتی ناشی از ابتلا به عفونت‌ها و بدخیمی‌ها و تجویز درمان‌های مؤثر در جهت بهبود پیش‌آگاهی این بیماران دانست [۲، ۵، ۱۴].

برخی از آن‌ها مانند بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید، اگر در سه یا چهار ماهه اول زندگی یا قبل از وقوع عفونت تشخیص داده شوند و در صورت پیوند مغز استخوان، در حدود ۹۵ درصد بهبود می‌یابند [۱۶-۱۴، ۲]. باتوجه‌به عوارض و مشکلات ناشی از

1. Primary Immuno-deficiencies (PID)
2. Natural Killer

۲. Retrospective

در دو گروه مردان و زنان اختلاف معناداری از این نظر وجود نداشت ( $P=0/437$ ) (جدول شماره ۱).

میانگین سن شروع بیماری در بیماران ۳۰/۷۶ ماه که در مردان و زنان به ترتیب ۲۹/۸۸ و ۳۱/۹ ماه بود. بیشترین میانگین سن تشخیص مربوط به سندرم افزایش  $IgE^f$  و نقص ایمنی متغیر شایع<sup>۵</sup> به ترتیب ۹۰/۴ و ۶۴/۸ ماه بود. همچنین متوسط مدت زمان شروع بیماری تا تشخیص آن در افراد مورد مطالعه ۱۴/۶۶ ماه بود که بین مردان و زنان اختلافی از این نظر وجود نداشت ( $P=0/69$ ) (جدول شماره ۱).

از نظر محل تولد نیز بیشتر افراد مورد مطالعه، ساکن اهواز (۵۲/۲۷ درصد) و آبادان (۹/۰۹ درصد) بودند و سایر شهرها کمتر از ۳ درصد بودند. از نظر قومیتی، بیشتر افراد قومیت عرب (۷۷/۷۸ درصد) و تنها کمتر از ۲۰ درصد قومیت فارس داشتند.

همه بیماری‌های مطالعه‌شده و یافته‌های آزمایشگاهی تأییدکننده آن در جدول شماره ۲ ارائه شده است. در بررسی تعداد شکایات اولیه بیماران که سبب مراجعه افراد به پزشک شده بود، می‌توان به تب، سرفه، تنگی نفس و غیره اشاره کرد که تب شایع‌ترین (۴۲/۱۱ درصد) تظاهر عمومی در افراد دچار نواقص ایمنی اولیه بود. سرفه در حدود ۱۸/۴۲ درصد از افراد وجود داشت. اسهال و تنگی نفس نیز در ۱۰/۵۳ درصد از افراد وجود داشت (جدول شماره ۳).

از نظر درگیری‌های بالینی در افراد مورد مطالعه، ۳۰ درصد افراد دچار پنومونی بودند. گاستروانتریت نیز در ۲/۸۵ درصد از افراد مشاهده شد و ۷/۱۴ درصد دچار سپسیس بودند. در بررسی شیوع نقایص ایمنی نیز نتایج به خوبی نشان داد (تصویر شماره ۱) که شیوع بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید و بیماری گرانولوماتوز مزمن<sup>۶</sup> در این مطالعه ۲۱/۴۲ درصد بود. بروتن<sup>۷</sup> در ۸/۵۷ درصد از افراد مورد مطالعه مشاهده شد و سندرم افزایش  $IgE$  در ۷/۱۴ درصد از افراد

4. Hyper IgE Syndrom
5. Common variable immunodeficiency (CVID)
6. Chronic Granulomatous Disease (CGD)
7. Bruton

همچنین نوع نقص ایمنی و بررسی فاکتورهای مرتبط با بیماری نیز توسط دستیار متخصص و با تأیید متخصص ایمونولوژی آلرژی مشخص و استخراج شد. پیگیری بیماران توسط محقق به صورت تلفنی و دعوت ایشان به بیمارستان جهت تأیید و تکمیل اطلاعات انجام شد. در صورت بستری بودن بیمار در زمان انجام مطالعه نیز ثبت و بررسی اطلاعات توسط محقق با حضور در بخش و بالین بیمار صورت گرفت و توصیه به مراجعه دائمی به فوق تخصص ایمونولوژی و آلرژی جهت پیگیری علائم و پیشرفت بیماری شد.

گرفتن شرح حال و بررسی سابقه بیماری‌های قبلی بیمار به صورت مکتوب (آزمایشات قدیمی یا سابق بستری قدیمی) زمان شروع علائم بیماری، علائم بالینی اولیه و محل‌های مراجعه قبلی مشخص و طبق همین زمان فاصله آن با تشخیص قطعی بیماری تعیین شد. باتوجه به عدم انجام آزمایشات تعیین ژنتیک بیماری در همه بیماران مورد مطالعه، این مورد در متغیرها قرار نگرفت.

### روش‌های آماری

داده‌های جمعیت‌شناختی و زمینه‌ای بیماران مبتلا به نقص ایمنی از طریق نرم‌افزار Stata نسخه ۱۲ تجزیه و تحلیل شد. از روش‌های آمار توصیفی مانند توزیع تعداد، میانگین و انحراف معیار جهت توصیف داده‌ها استفاده شد. جهت بررسی اختلاف میانگین گروه‌های مورد مطالعه از نظر متغیرهای کمی از آزمون من ویتنی استفاده شد. در این مطالعه، سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

هفتاد نفر در این مطالعه وارد شدند که دارای میانگین سنی ۶۴/۵۴±۴۸/۸۱ ماه بودند. دامنه سنی افراد دچار نواقص ایمنی اولیه در این مطالعه بین ۲ تا ۲۴۰ ماه بود. از نظر جنسی نیز بیشتر افراد مورد مطالعه را مردان (۵۶/۹۲ درصد) تشکیل می‌دادند. میانگین سنی مردان و زنان نیز به ترتیب ۴۷/۱۷ و ۴۲/۱۰ ماه بود که اختلاف معناداری از نظر سنی بین مردان و زنان در این مطالعه وجود نداشت ( $P=0/77$ ). میانگین وزن افراد در زمان تولد ۳۰۲۴/۳۹ گرم بود که

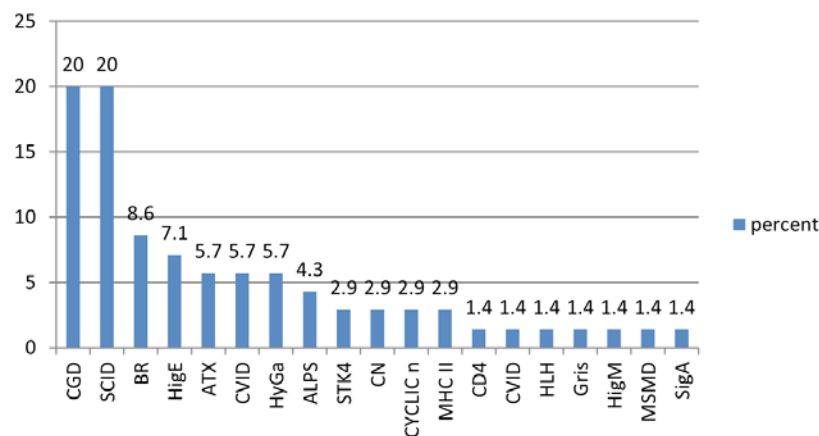
جدول ۱. میانگین وزن زمان تولد، قد و سن افراد به تفکیک مردان و زنان

P	میانگین ± انحراف معیار		گروه
	نر	ماده	
۰/۷۷۲	۴۷/۱۷±۱۲/۵۷	۴۲/۱۰±۹/۷۴	سن (ماه)
۰/۴۳۷	۳۰۸۷/۶±۱۵۳/۳۴	۲۹۲۵±۹۳/۶۳	وزن (گرم) زمان تولد
۰/۰۹	۵۰/۷±۱/۳۴	۶۰±۶/۰۴	قد (سانتی‌متر)
۰/۸۷	۳۱/۹±۵/۳	۲۹/۸۸±۹/۹	سن شروع بیماری (ماه)
۰/۶۹	۱۶/۱۲±۳/۸۱	۱۳/۵۳±۴/۸۶	زمان شروع تا تشخیص (ماه)

مجله علمی پزشکی

جندی شاپور





### جندی شاپور

تصویر ۱. شیوع نقایص ایمنی اولیه  
CGD (بیماری گرانولوماتوز مزمن)، ATX (آتاکسی تلاتزکتازی)، BR (بروتون)، CN (نوتروپنی مادر زادی)، CYCLIC n (نوتروپنی دوره ای)، MHC (کمبود مجموعه سازگاری بافتی) (کلاس دو)، GR (گریسلی)، HYGA (هایپوگاماگلوبولینمی)، SIGA (کمبود ایمنو گلوبولین انتخابی)

بودند. از افراد مورد مطالعه، در حدود ۹۹/۸۸ درصد تحت درمان با ایمنوگلوبولین وریدی قرار گرفته بودند. همچنین ۸۸/۹۹ درصد نیز تحت درمان با آنتی بیوتیک‌های پروفیلاکتیک و درمانی ۲/۸۱ درصد گاما اینترفرون و پیوند و ۴۰٪ درصد کورتیکواستروئید و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت<sup>۱۱</sup> بودند.

### بحث

نتایج این مطالعه که با هدف بررسی توصیفی بیماران دچار نقایص ایمنی اولیه در مرکز طبی کودکان ابوذر اهواز انجام شد، به خوبی نشان داد که بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید و گرانولوماتوز مزمن دارای بیشترین شیوع از نقایص ایمنی اولیه در این کودکان بود. باتوجه به اینکه این بیمارستان مرکز ریفارال کودکان در جنوب غرب کشور است، به نظر می‌رسد که می‌توان نتایج این مطالعه را به جنوب غرب ایران تعمیم داد.

شیوع تخمینی بیماری نقص اولیه یک در هر ده هزار تولد زنده است و تظاهرات اصلی نقایص ایمنی اولیه شامل افزایش استعداد ابتلا به عفونت، افزایش شدت عفونت، طولانی شدن دوره عفونت، عفونت‌های مکرر بدون فاصله بهبود بین حملات عفونت و عوارض شدید یا غیرقابل انتظار عفونت با ارگان‌سیسم غیر معمولی یا فرصت طلب است. از طرفی، احتمال ابتلا به اختلالات اتوایمیون، آنمی پرنیشیوز، لوپوس-آرتریت روماتوئید<sup>۱۲</sup> و بدخیمی‌ها نیز در این‌ها وجود دارد که تمام این موارد هزینه بسیار بالایی را به خانواده‌ها و نیز سیستم درمانی وارد کرده و باعث فرسودگی آن‌ها می‌شود. آگاهی داشتن از این علائم و تشخیص زودهنگام نقص‌های ایمنی اولیه توسط پزشکان و همکاران گروه پزشکی می‌تواند در کنترل بهتر بیماران و کاهش عوارض آن‌ها و در نتیجه کاهش هزینه‌ها مؤثر باشد و همچنین از مرگ زودرس آن‌ها

وجود داشت. همچنین شیوع هیپوگاماگلوبولینمی<sup>۸</sup> و نقص ایمنی متغیر شایع ۵/۷۱ درصد بود (جدول شماره ۴ و ۵).

میزان مرگ‌ومیر در افراد مطالعه در حدود ۹/۲۳ درصد بود که ۶۶/۶۷ درصد از مواردی که دچار مرگ شده بودند، مبتلا به نقص ایمنی مرکب شدید<sup>۹</sup> بودند و هیپوگاماگلوبولینمی و سندرم گریسلی<sup>۱۰</sup> نیز حدود ۱۶/۶۷ درصد از موارد مرگ را دربر می‌گرفت. همچنین ۸۴/۱۹ درصد از افراد دارای مشخصات ظاهری، طبیعی بودند و تنها ۱۰/۸۹ درصد از افراد مشخصات ظاهری غیرطبیعی مانند آنومالی، چهره خشن، آل‌بینیسم و آل‌پسی داشتند. از نظر رتبه تولد نیز نتایج این مطالعه نشان داد که بیشتر افراد مورد مطالعه دارای رتبه اول هستند.

در مورد تاریخچه خانوادگی افراد دچار نقص ایمنی نتایج نشان داد که بیشتر افراد (۸۳/۳۳ درصد) دارای پدر و مادر منسوب بودند (خویشاوندی نزدیک) و ۱۶/۶۷ درصد افراد هیچ‌گونه خویشاوندی بین پدر و مادر نداشتند. در بررسی‌ها ۲۹ نفر از بیماران در خانواده، سابقه بیماری نقص ایمنی داشتند که شامل ۴۱/۴۲ درصد بیماران شد. در خصوص سایر فاکتورهای مرتبط با سابقه خانوادگی نیز نتایج به خوبی نشان داد که ۳۳/۴۳ درصد از افراد دچار سابقه بروز عفونت‌های مکرر در افراد خانواده بودند.

همچنین ۱۴/۹۱ درصد از افراد دچار سابقه قبلی مرگ به علت نامعلوم در فرزندان قبلی خانواده بودند. میزان بروز سقط در خانواده‌های افراد مبتلا به نقص ایمنی نیز در حدود ۳۰/۰۲ درصد بود. ۴۰/۸۴ درصد از خانواده‌های دارای فرزند مبتلا به نقص ایمنی نیز دچار سابقه قبلی ابتلا به نقص ایمنی در افراد خانواده بودند و ۳۰/۹۸ درصد نیز دچار سابقه قبلی ابتلا به آلرژی در افراد خانواده

11. G-CSF  
12. SLE-RA

8. Hypogammaglobinemia  
9. Severe combined immunodeficiency (SCID)  
10. Griscelli Syndrome

جدول ۲. انواع نقایص ایمنی اولیه در افراد مورد مطالعه و آزمایشات اختصاصی تشخیصی هر کدام و تغییرات آنها

نتایج	آزمایشات	نقص ایمنی
<1 g <500/mm <sup>3</sup> Low Very low Low/absent	Thymus ADA Lymphocyte T cell (CD4- CD8) Serum Ig	بیماری نقص ایمنی مختلط شدید
Reduced Reduced low	DHR NBT CD 4	بیماری گرانولوماتوز مزمن
<95% for age <95% for age <95% for age <95% for age <100mg/dL Low Low low	IgG IgA IgM IgE Total Ig Iso hemagglutinins Answer to vaccination CD19, CD20	بروتون
>2000 IU/MI Elevated NI elevated	IgE IgD IgG,A,M eosinophil	ازدیاد ایمنوگلوبولین ای
Reduced Mutation in ICOS gene	Serum concentration of antibodies Sequencing	هایپوگاماگلوبولینی
Reduced Reduced Reduced NL	IgA T cell CD3 – CD4 CD8	آتاکسی تلانژکتازی
<2 SD for age <2 SD for age <2 SD for age low	IgG IgA IgM Answer to vaccination	نقص ایمنی مختلط شایع
Absent Absent NI Elevated Elevated Coombs+hemolytic anemia	CD 4 CD 8 CD 3 IgG IgA Hb	سندروم خود ایمنی تکثیر لنفاوی
<1000	ANC	نوتروپنی مادرزادی
Low Low Low Low reduced	IgA IgE IgM IgG CD4	کمبود مجموعه سازگاری بافتی کلاس ۲
Very low NI/elevated Low or absent	Native T cell B cell CD 8	کمبود سرین ترئونین کیناز ۴



نتایج	آزمایشات	نقص ایمنی
<1000 periodic	ANC	نوتروپنی دوره ای
Low or absent Low or absent Low or absent NI or elevated low	IgG IgA IgE IgM CD 40	سندرم ازدیاد ایمنوگلوبولین ام
WES (e.g. INFR1 D.)	Genetic testing Flow cytometry	بیماری حساسیت مندی به عفونت میکوباکتریایی
Pancytopenia >500 Elevated Elevated elevated	CBC Ferritin Ast, Alt, GGT LDH, D-Dimer TG	سندرم هموفاگوسیتیک لنفوهیستوسیتوز
<10 mg/dL	IgA	کبود ایمنوگلوبولین انتخابی
Mutation in RAB27A gene	Sequencing	سندرم گریسلی

مجله علمی پزشکی  
جندی شاپور

جدول ۳. شکایت اولیه منجر به تشخیص در بیماران دچار نقایص ایمنی اولیه

تعداد (درصد)	شکایت اولیه
۴(۱۰/۵۳)	اسهال
۱(۲/۶۳)	سردرد
۷(۱۸/۴۲)	سرفه
۱۶(۴۲/۱۱)	تب
۴(۱۰/۵۳)	تنگی نفس
۱(۲/۶۳)	تنفس سریع
۱(۲/۶۳)	استفراغ
۱(۲/۶۳)	ضایعات پوستی

مجله علمی پزشکی  
جندی شاپور

جدول ۴. درگیری‌های بالینی در افراد دچار نقایص ایمنی اولیه

تعداد (درصد)	عفونت‌های اولیه
۳(۴/۲۸)	آبسه
۲(۳۰)	پنومونی
۲(۲/۸۵)	گاستروانتریت
۴(۵/۷۱)	آرتریت سپتیک
۴(۵/۷۱)	اکزما
۲(۲/۸۵)	اوتیت مدیا
۵(۷/۱۴)	سپسیس
۲(۲/۸۵)	آسیت
۴(۵/۷۱)	لنفانیت
۴(۵/۷۱)	آتاکسی

مجله علمی پزشکی  
جندی شاپور

جدول ۵. شیوع انواع نقایص ایمنی اولیه در افراد مورد مطالعه

نقص ایمنی	تعداد (درصد)
بیماری نقص ایمنی مختلط شدید	۱۵(۲۱/۴۲)
بیماری گرانولوماتوز مزمن	۱۵(۲۱/۴۲)
بروتون	۶(۸/۵۷)
ازدیاد ایمنوگلوبولین ای	۵(۷/۱۴)
هلیوگاماگلوبینی	۴(۵/۷۱)
آتاکسی تلانژکتازی	۴(۵/۷۱)
نقص ایمنی مختلط شدید	۴(۵/۷۱)
سندروم خود ایمنی تکثیر لنفاوی	۳(۴/۲۸)
نوتروپنی مادرزادی	۲(۲/۸۵)
کمبود مجموعه سازگاری بافتی کلاس ۲	۲(۲/۸۵)
کمبود سرین ترئوین کیناز ۴	۲(۲/۸۵)
نوتروپنی دوره ای	۲(۲/۸۵)
کمبود لنفوسیت کمک کننده	۱(۱/۴۲)
سندروم ازدیاد ایمنوگلوبولین ام	۱(۱/۴۲)
بیماری حساسیت مندی به عفونت مایکوپلاکتاری	۱(۱/۴۲)
سندرم هموفاگوسیتیک لنفوهایستوسیتوز	۱(۱/۴۲)
کیود ایمنوگلوبولین آ انتخابی	۱(۱/۴۲)
سندروم گریسلی	۱(۱/۴۲)

مجله علمی پزشکی

## جندی شاپور

جی<sup>۱۳</sup> و ای<sup>۱۴</sup> آتاکسی تلانژکتازی<sup>۱۵</sup> و نیز با نتایج این مطالعه همسو و هم جهت بود. از نظر جنس، اصولاً بیماری‌های نقص ایمنی اولیه به لحاظ توارث وابسته به ایکس هستند؛ بنابراین در افراد مذکر بیشتر دیده می‌شوند که در مطالعه ما نیز بیشتر افراد دچار نقص ایمنی دارای جنسیت مذکر بودند که با نتایج سایر مطالعات در این خصوص هم‌خوانی دارد.

آن‌ها نشان دادند که جنس مذکر بیشترین تعداد از شیوع اختلالات ایمنی دارد (۶۳ درصد) که با نتایج مطالعه ما نیز همسو بود. لویا لی و همکاران [۲۰] فسد و همکاران [۲۱] و استرای - پدرسون [۲۲] نیز گزارش کردند که بیشتر نقایص ایمنی در جنس مذکر بروز پیدا می‌کند که به علت توارث وابسته به ایکس است.

سن بروز از دیگر فاکتورهای بیماران دچار نقص ایمنی مهم ما است که متناسب با نوع اختلال ایمنی، بروز بیماری در افراد متفاوت است و با معین شدن سن میانگین بروز بیماری، توجه جامعه پزشکی جهت تشخیص در آن سنین بالاتر می‌رود. بسیاری از مطالعات بروز بدخیمی در افراد مبتلا به نقایص ایمنی را گزارش داده‌اند، در حالی

## جلوگیری کند [۱۷، ۱۸].

آقامحمدی و همکاران [۱۹] نیز در مطالعه‌ای که در مورد شیوع نقایص ایمنی اولیه در شمال ایران روی قوم ترک آذربایجان انجام داده بود به خوبی نشان داد که بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید، شایع‌ترین اختلال با یک پیش‌زمینه ژنتیک در ۲۴ درصد جمعیت را داشتند که با نتایج مطالعه حاضر همسو و هم جهت است. سندرم افزایش IgE نیز سومین اختلال شایع در این بررسی بود که منطبق بر نتایج مطالعه ما است. بیماری گرانولوماتوز مزمن و پروتن نیز از جمله نقایص ایمنی اولیه شایع در این مطالعه بود که به ترتیب در حدود ۲۱/۴۲ درصد و ۸/۵۷ درصد از افراد مورد مطالعه به آن مبتلا بودند.

مظفری و همکاران [۱۷] در مطالعه‌ای که روی ۴۴۶ نفر بیمار دچار نقص ایمنی انجام داده بودند، مشخص کردند که نقص ایمنی متغیر شایع، شایع‌ترین نوع از اختلالات ایمنی است، در حالی که در مطالعه حاضر اختلالات نقص ایمنی متغیر شایع، تنها در حدود ۵/۷۱ درصد از افراد را دربرمی‌گرفت. همچنین بالا بودن شیوع اختلالات ایمنی از نوع پروتن و شیوع سایر اختلالات ایمنی مانند ازدیاد ایمنوگلوبولین

13. HlgM

14. HlgE

15. Ataxia-Telangiectasia

مراجعه‌کننده به بیمارستان تخصصی کودکان ابوذر اهواز است. وجود تظاهرات و نشانه‌های غیراختصاصی مانند ابتلا به عفونت‌های مختلف و مخصوصاً پنومونی، از جمله مهم‌ترین علائم منجر به تشخیص این بیماری‌ها است. بالا بودن سن تشخیص افراد مبتلا به نواقص ایمنی نشان‌دهنده پایین بودن آگاهی عموم جامعه و خانواده‌ها و به‌خصوص بخش پزشکی از علائم و نشانه‌های نواقص ایمنی است که به‌طور مستقیم بر کیفیت زندگی و میزان بقای افراد اثرگذار است.

همچنین با این مطالعه مشخص شد که بیشتر افراد بیمار پدر و مادر با نسبت فامیلی دارند که این موضوع نیاز به آموزش و آگاهی‌بخشی خانواده‌ها در رابطه با مضرات و احتمال بیماری‌های ژنتیکی در فرزندان محصول ازدواج‌های فامیلی را نشان می‌دهد. این پژوهش به خوبی لزوم انجام مطالعه روی افراد سایر مناطق کشور که ازدواج‌های فامیلی جزو رسوم آن‌ها است را نشان داد و همچنین مطالعه روی سایر مناطق کشور نیز می‌تواند علت‌های دیگری به جز ازدواج فامیلی را مشخص کند که می‌توانند نقش بسزایی در بروز این بیماری‌ها داشته باشند.

در نهایت، جهت تصمیم‌گیری‌های بزرگ و کشوری و شاید ایجاد قوانین جدید در رابطه با ازدواج، انجام آزمایشات غربالگری لازم و حرکت به سوی کاهش هزینه‌های وارد بر سیستم درمان به مطالعات گسترده در تمام مراکز و ادغام آن‌ها با هم نیاز است.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

مجوز اخلاقی (کد اخلاق: U-97195) از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز دریافت شده است.

#### حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمانی‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

#### مشارکت‌نویسندگان

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

#### تعارض منافع

هیچ تضاد منفعی در این مطالعه وجود ندارد.

#### تشکر و قدردانی

پژوهشگران از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و افرادی که به نحوی در انجام این مطالعه کمک کردند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

که نتایج این مطالعه شواهدی از بروز بدخیمی در افراد مبتلا به بیماری نقص ایمنی نشان نداد [۵، ۴] که این می‌تواند به علت حجم بیماران، نوع نقص ایمنی شایع در منطقه، بروز مرگ زودتر از زمان بروز بدخیمی یا عدم تشخیص آن باشد.

غفاری و همکاران [۲۳] نیز که به بررسی بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه مراجعه‌کننده به بیمارستان بوعلی سینای ساری پرداخته بودند نیز مشخص کردند که بیشتر افراد مورد مطالعه را جنس مذکر تشکیل می‌دهد و جنس مؤنث دچار شیوع کمتری از بیماری‌های نقص ایمنی اولیه هستند که در مطالعه ما نیز بر خورداری بالای جنس مذکر از بیماری‌های نقص ایمنی با نتایج مطالعات همسو و هم‌جهت بود.

مطالعات انجام‌شده به خوبی نشان داد که زمان تشخیص در نیمی از بیماران دچار نقص ایمنی اولیه بین سه تا ده سالگی است که نشان از تأخیر تشخیص در بیماران با نقص ایمنی اولیه دارد و به علت عدم آشنایی لازم افراد خانواده و تیم پزشکی با بیماری‌های نقص ایمنی است. بیشترین علامت این بیماران عفونت‌های تنفسی مانند پنومونی است. ابتلا به عفونت گوش میانی و حتی افزایش حساسیت ریوی نیز در این بیماران بیشتر است. نتایج این مطالعه نیز نشان داد که میانگین سنی افراد در زمان تشخیص بیشتر از سی ماه است که مطابق مطالعات انجام‌شده تأخیر در تشخیص بیماران دچار نقص ایمنی را نشان می‌دهد.

خلیل‌زاده و همکاران [۲۴] نیز در مطالعه خود نشان دادند که سن بیماران در اولین تشخیص بین شش ماه تا ۱۴/۵ سال بود و دارای میانگین سنی ۷/۴ سال بودند که با نتایج مطالعه ما همسو و هم‌جهت بود، به طوری که در مطالعه ما سن افراد در زمان تشخیص بین سه تا بیست سال بود. در مطالعه خلیل‌زاده و همکاران، سابقه خانوادگی مثبت در بیست مورد تشخیص داده شد (۳۳/۸۹ درصد) که این مقدار در مطالعه ما ۲۹ بیمار (۴۱/۴۲ درصد) مشاهده شد.

این پژوهش دارای یکسری محدودیت‌هایی بود که از جمله می‌توان به گذشته‌نگر بودن آن اشاره کرد که باعث متغیر بودن کیفیت ثبت داده‌ها در زمان‌های مختلف می‌شود. همچنین باتوجه به تفاوت روند درمان و نوع نقص ایمنی، فوت تعدادی از بیماران در منزل بدون مراجعه به بیمارستان و عدم دسترسی به اطلاعات مربوط به تابلو و علت فوت آنان، بیان علت مرگ‌ومیر در تمام بیماران مقدور نبود و باتوجه به این موضوع علت فوت جزو متغیرهای این پژوهش قرار نگرفت. هرچند که با مشاهده و بررسی علت فوت بیماران بستری شده در بیمارستان می‌توان تابلوی بالینی فوت در بیشتر بیماران را پنومونی ذکر کرد. باتوجه به مبتنی بر بیمارستانی بودن نتایج این مطالعه، تعمیم نتایج به جمعیت عمومی باید با احتیاط صورت گیرد.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه به خوبی نشان داد که گرانولوماتوز مزمن، نقص ایمنی مرکب شدید و بروتن شایع‌ترین نقایص ایمنی اولیه در کودکان

### References

- [1] Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update from the international union of immunological societies primary immunodeficiency diseases classification committee meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(4):883-96. [DOI:10.1016/j.jaci.2005.12.1347] [PMID]
- [2] Stiehm ER, Chin TW, Haas A, Peerless AG. Infectious complications of the primary immunodeficiencies. *Clin Immunol Immunopathol*. 1986; 40(1):69-86. [DOI:10.1016/0090-1229(86)90070-X]
- [3] Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Mirminachi B, Movahedi M, et al. Primary immunodeficiency disorders in Iran: Update and new insights from the third report of the national registry. *J Clin Immunol*. 2014; 34(4):478-90. [DOI:10.1007/s10875-014-0001-z] [PMID]
- [4] Rezaei N, Mohammadinejad P, Aghamohammadi A. The demographics of primary immunodeficiency diseases across the unique ethnic groups in Iran, and approaches to diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1238(1):24-32. [DOI:10.1111/j.1749-6632.2011.06239.x] [PMID]
- [5] Rezaei N, Notarangelo LD, Aghamohammadi A. Primary immunodeficiency diseases: Springer; 2008. [DOI:10.1007/978-3-540-78936-9]
- [6] Webster ADB. Primary immunodeficiency diseases: Definition, diagnosis, and management. *JAMA*. 2009; 302(9):1005-8. [DOI:10.1001/jama.2009.1293]
- [7] Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med*. 2000; 343(18):1313-24. [DOI:10.1056/NEJM200011023431806] [PMID]
- [8] Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22(3):396-414. [DOI:10.1128/CMR.00001-09] [PMID] [PMCID]
- [9] Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999; 92(1):34-48. [DOI:10.1006/clim.1999.4725] [PMID]
- [10] Ochs HD, Smith CE, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases: A molecular & cellular approach. Oxford University Press; 2007. [Link]
- [11] Aghamohammadi A, Moin M, Rezaei N. History of primary immunodeficiency diseases in Iran. *Iran J Pediatr*. 2010; 20(1):16-34. [PMID] [PMCID]
- [12] Nourijelyani K, Aghamohammadi A, Sadaghiani MS, Behniafard N, Abolhassani H, Pourjabar S, et al. Physicians awareness on primary immunodeficiency disorders in Iran. *Iran J Allergy, Asthma Immunol*. 2012; 11(1):57-64. [Link]
- [13] Tangsinmankong N, Bahna SL, Good RA. The immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 87(5):362-70. [DOI:10.1016/S1081-1206(10)62915-8]
- [14] Buckley RH, Ballou M, Blaesse R, Bonilla FA, Fleisher T, Holland S, et al. Immune deficiency foundation diagnostic & clinical care guidelines for primary immunodeficiency diseases. Maryland: Immune Deficiency Foundation; 2009. [Link]
- [15] Webster DA. Infection in primary immunodeficiency syndromes. *Curr Opin Infect Dis*. 1994; 7(4):444-9. [DOI:10.1097/00001432-199408000-00005]
- [16] Aghamohammadi A, Moein M, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Abolmaali K, et al. Primary immunodeficiency in Iran: first report of the National Registry of PID in Children and Adults. *J Clin Immunol*. 2002; 22(6):375-80. [DOI:10.1023/A:1020660416865] [PMID]
- [17] Mozafari H, Pourpak Z, Moein M. [Survival analysis in patients with primary immunodeficiency disorders in 1979-2004 (Persian)]. *Ann Mil Health Sci Res*. 2007; 5(3):1337-40. [Link]
- [18] Champi C. Primary immunodeficiency disorders in children: Prompt diagnosis can lead to lifesaving treatment. *J Pediatr Health Care*. 2002; 16(1):16-21. [DOI:10.1016/S0891-5245(02)25178-0] [PMID]
- [19] Aghamohammadi A, Gholizadeh Moghaddam Z, Abolhassani H, Hallaji Z, Mortazavi H, Pourhamdi S, et al. Investigation of underlying primary immunodeficiencies in patients with severe atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014; 42(4):336-41. [DOI:10.1016/j.aller.2013.02.004] [PMID]
- [20] Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol*. 2007; 27(1):101-8. [DOI:10.1007/s10875-006-9052-0] [PMID]
- [21] Fath A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: Cases among children, 1974-1979. *J Clin Immunol*. 1982; 2(2):86-92. [DOI:10.1007/BF00916891] [PMID]
- [22] Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol*. 2000; 20(6):477-85. [DOI:10.1023/A:1026416017763] [PMID]
- [23] Ghaffari J, Karami H, Mohammadzadeh E. [Primary Immunodeficiencies (PID) (Persian)]. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2009; 19(70):76-80. [Link]
- [24] Khalilzadeh S, Boloorsaz MR, Baghaie N, Sadeghi SMM, Hasanzad M, Velayati AA. Primary immunodeficiency in children: Report of seven years study. *Tanaffos*. 2011; 10(2):38-43. [PMID] [PMCID]