

بیماری‌های نقص ایمنی بمقش اول



نقص یا کمبود در یک یا چند جزء از اجزاء سیستم ایمنی

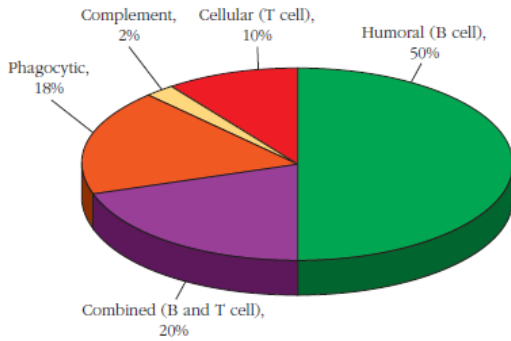
- معمولاً همراه با افزایش استعداد ابتلا به عفونتها:
 - تواتر غیر عادی آلودگی با میکروارگانیسم‌های رایج یا فرصت طلب
 - شدت غیر عادی یا مدت طولانی عفونتها
 - غیر معمول بودن روند درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها
- افزایش وقوع تومورها و بیماری‌های اتوایمیون

- اولیه: ژنتیکی یا مادرزادی
- ثانویه: اکتسابی



نقص یا کمبود در یک یا چند جزء از اجزاء سیستم ایمنی

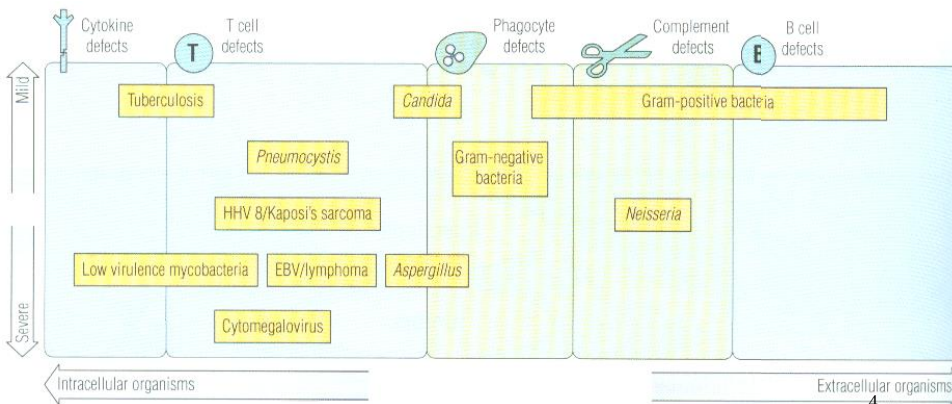
- اولیه: ژنتیکی یا مادرزادی
- ثانویه: اکتسابی



3

نقص در اجزاء مختلف می تواند نتایج متفاوتی داشته باشد

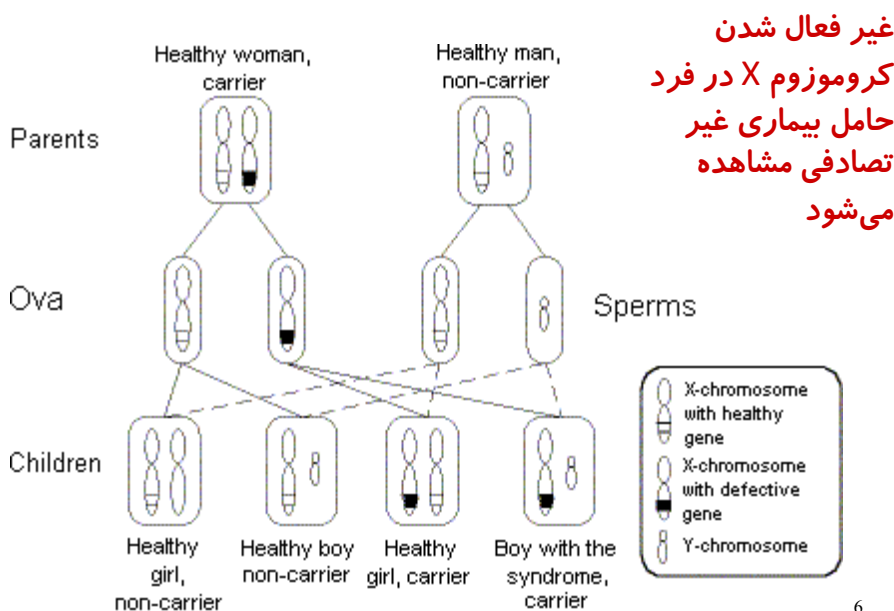
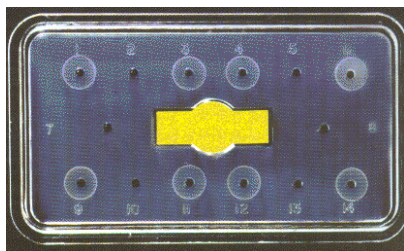
نقص ایمنی سلولی: افزایش آلودگی با ویروسها، قارچها و باکتریهای داخل سلولی
 نقص ایمنی سلولی: افزایش آلودگی با باکتریهای خارج سلولی و کپسولدار
 نقص فاگوسیتها: افزایش آلودگی با باکتریها و قارچهای فرصت طلب



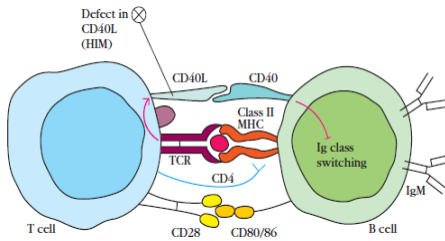
4

سندرم بروتون یا آگاماگلوبولینمی وابسته به X

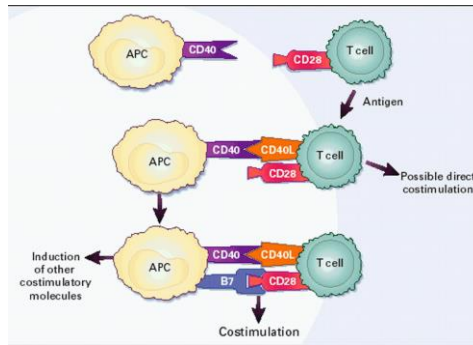
- عفونتهای مکرر در نوزادان پسر بعد از ۶ ماهگی
- تعداد سلولهای pre-B در مغز استخوان طبیعی ولی فاقد سلول B بالغ و پلازما سل و ایمونوگلوبولین در سرم (و مراکز زایا)
- ژن معیوب روی کروموزوم X (تیروزین کیناز بروتون)
- گاماگلوبولین تزریقی



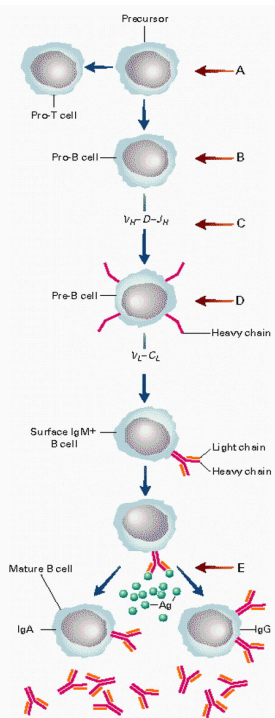
هایپر IgM وابسته به X



- کمبود IgG، IgA و IgE همراه با افزایش IgM
- نقص در ژن CD40L (در سلولهای T)
- داخل سلولی (پنوموسیستیس کارینی)



7



نقص انتخابی IgA

- شایعترین نقص ایمنی اولیه (۱/۷۰۰ تا ۱/۵۰۰)
- از بدون علائم تا دچار عفونتهای تنفسی و اختلالات گوارشی و بیماریهای اتوایمیون
- کمتر از ۰.۰۵ میلی گرم در میلی لیتر

نقص انتخابی زیررده های IgG

Incidence of primary immunodeficiency states

Type	Incidence
Selective IgA immunodeficiency	1:300-700
Selective IgM immunodeficiency	1:600
Common variable immunodeficiency	1:75,000
Severe combined immunodeficiency	1:100,000
X-linked agammaglobulinemia	1:100,000
Chronic granulomatous disease	1:500,000

8

نقص ایمنی شایع متغیر یا CVID (common variable) (immunodeficiency)

مجموعه‌ای هتروژن از اختلالات اکثراً اتوزومال

(هیپوگاماگلوبولینمی)

- نقص در تمایز سلول B

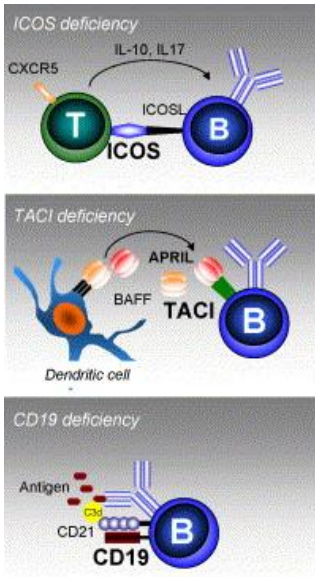
- شروع در سنین مختلف ، تک‌گیر و

خانوادگی، غالب و نهفته

- افزایش بدخیمی دستگاه گوارش و آنمی و

اتوایمیون

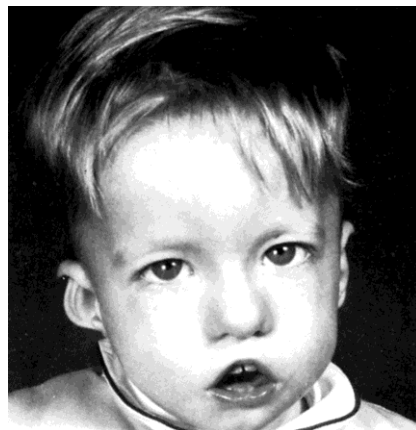
- وضعیت لنفوسیت‌ها متفاوت



9

- مادرزادی (اختلال در مراحل نمو جنین)
- اتوزومال
- فقدان تیموس ، هیپوپاراتیروئیدسم ،
اختلالات قلبی-عروقی، تغییر چهره
- فقدان یا کاهش لنفوسیت‌های T در خون و
پاسخ‌های ایمنی سلولی
- ایمنی هومورال در انواع خفیف طبیعی
- پیوند تیموس (افزایش سن)

سندرم دی‌جرج

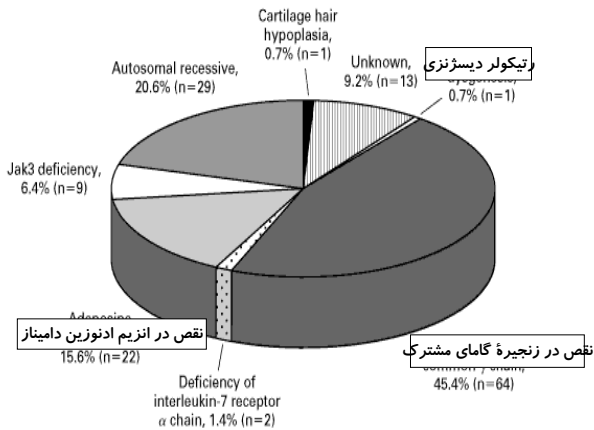


موش بی‌مو (nude)

10

نقص ایمنی مختلط شدید SCID

• علائم مشترک نقص‌های ایمنی همورال و سلولی

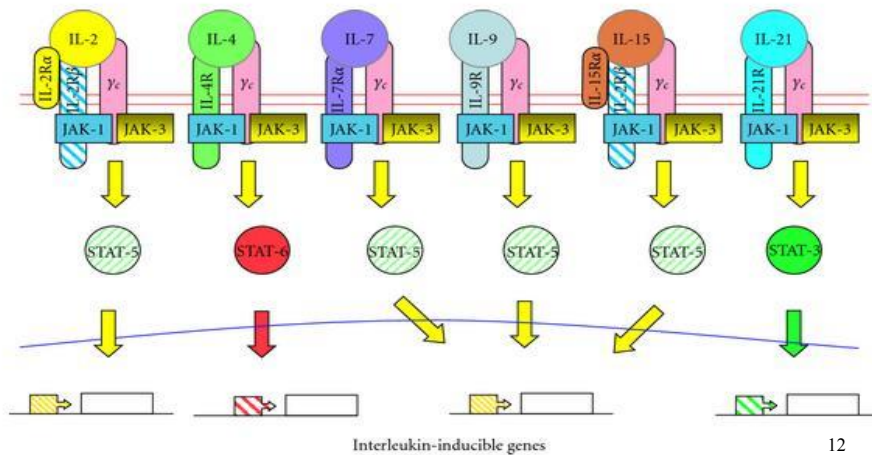


- فقدان یا کاهش لنفوسیت‌های T در خون و پاسخ‌های ایمنی سلولی
- فقدان یا کاهش لنفوسیت‌های B و کاهش ایمونوگلوبولین‌ها
- عفونت‌های مداوم، اسهال مزمن، لاغری و عدم رشد
- پیوند مغز استخوان
- نوع شدید (رتیکولر دیسژنری)
- اختلال در نوترکیبی
- **نیمی از موارد وابسته به X**

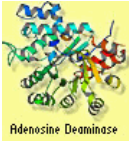
11

نقص در زنجیره گامای مشترک (γ_c)

سلولهای T و NK
مشابه JAK3

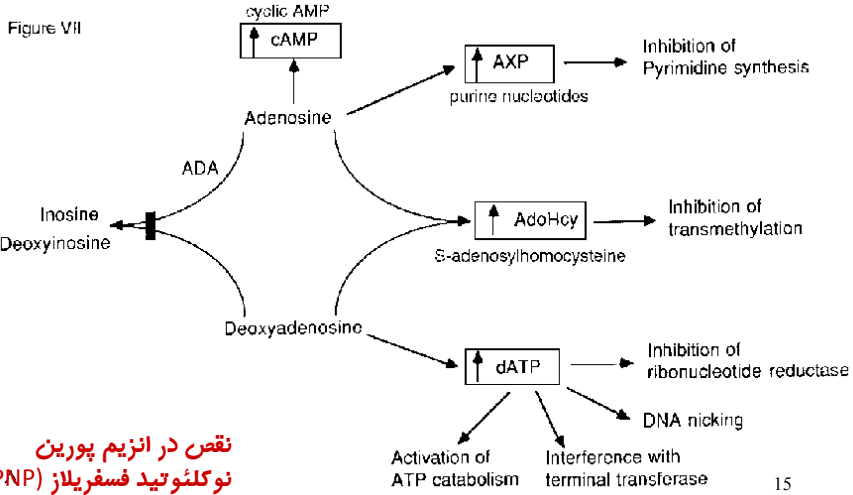


12

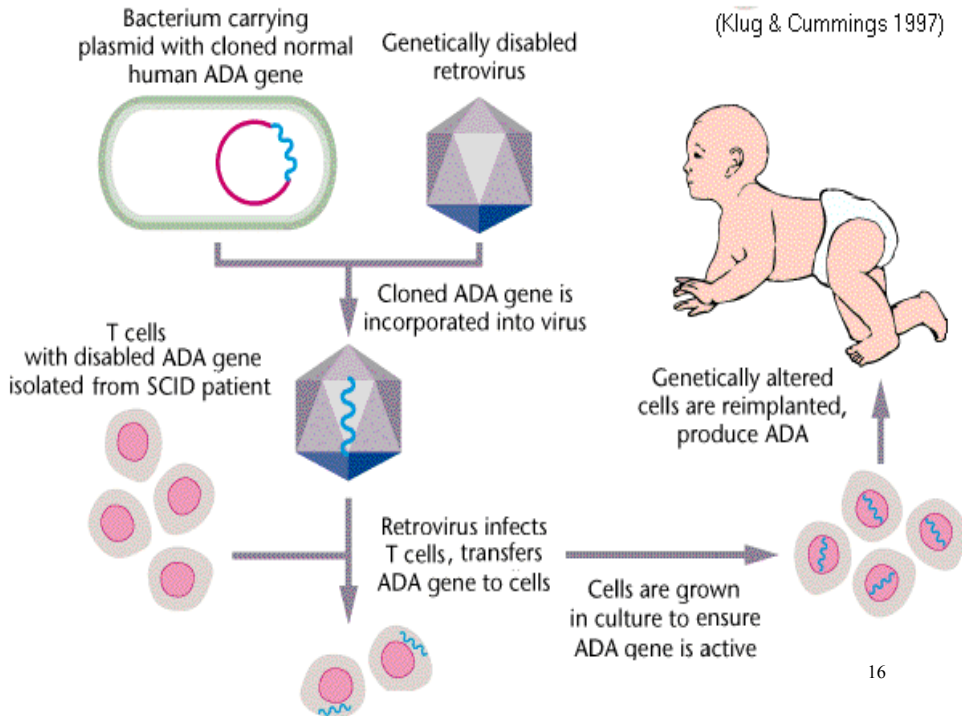


نقص در آنزیم ادنوزین دامیناز (ADA)

در هنگام تولد طبیعی



15



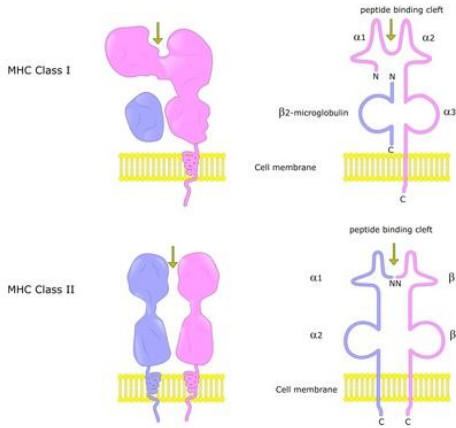
16

سندرم لنفوسیت‌های عریان

- اتوزومال مغلوب

- نقص در بیان MHC II

- نقص در ژنهای MHC یا ژنهای تنظیم کننده



نقص در بیان MHC I

- اتوزومال مغلوب

- فعالیت TC

17

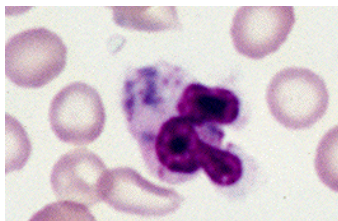
ویسکوت-آلدریچ (Wiskott-Aldrich)

- وابسته به جنس

- باکتریهای کپسول‌دار و مستقل از تیموس

- تنظیم اسکلت سلولی (WASP)

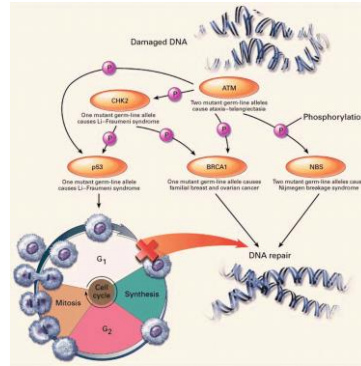
- آگزما، ترومبوسیتوپنی و ابتلا به عفونت‌ها



18



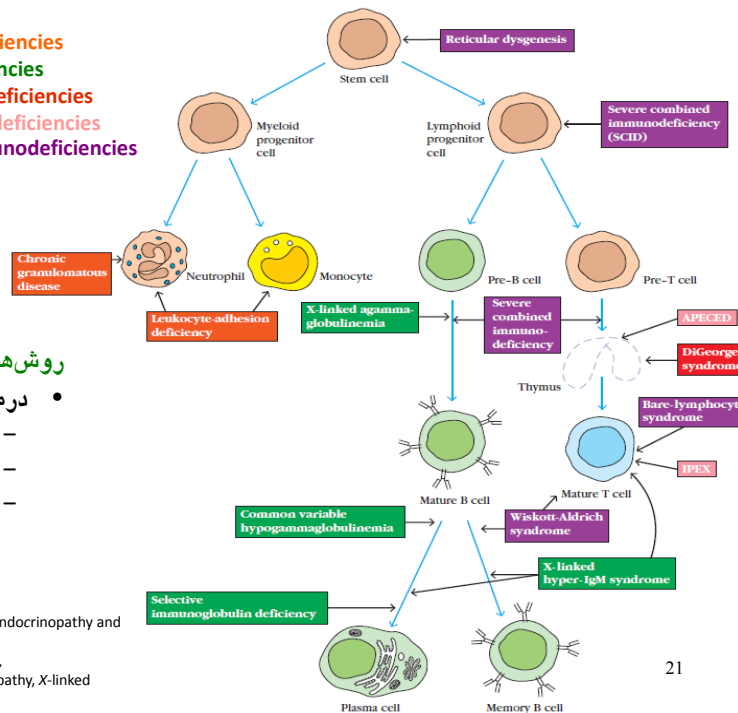
آتاکسی-تالانژیکتازی



- چندسیستمی
- کروموزوم ۱۱
- شدت نقص ایمنی متفاوت
 - نقص در IgA و IgG2 شایع
 - عفونت / خودایمنی / سرطان
- ATM شبیه فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز، ترمیم DNA

19

- Phagocytic deficiencies
- Humoral deficiencies
- Cell-mediated deficiencies
- Regulatory cell deficiencies
- Combined immunodeficiencies



روش‌های درمانی

- درمان علائم به همراه:
 - جایگزینی سلول
 - جایگزینی پروتئین
 - جایگزینی ژن

APECED autoimmune polyendocrinopathy and ectodermal dystrophy
 IPEX immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome

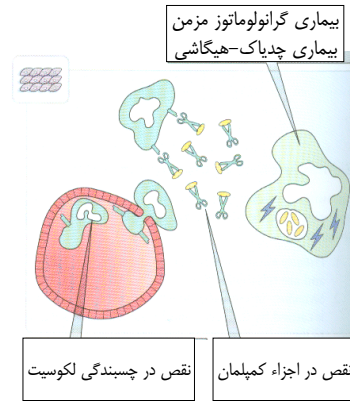
21

بیماری گرانولوماتوز مزمن Chronic Granulomatous Disease-CGD

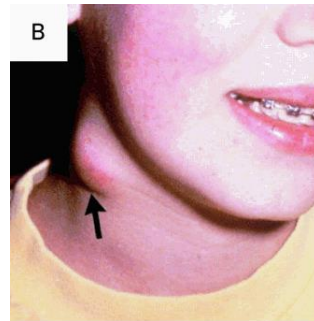
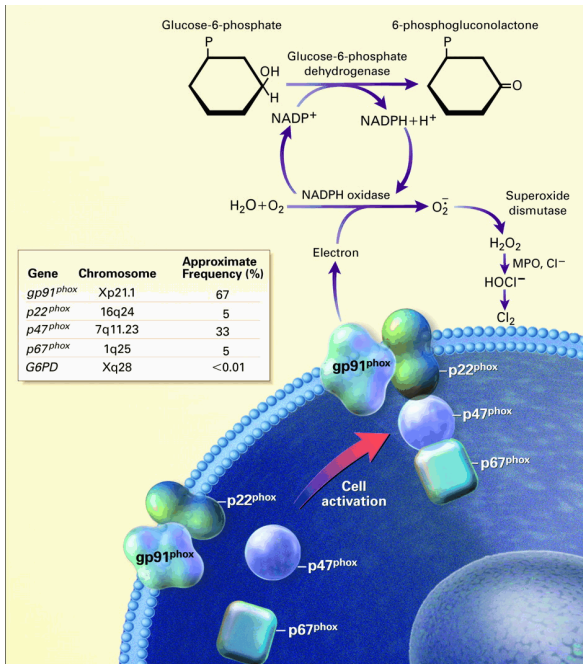
- قارچها و باکتریهای داخل سلولی
- نقص در انفجار تنفسی و کشتن میکروارگانیزم
- NADPH اکسیداز (سیتوکروم b558 / phox91)
- دوسوم وابسته به X بقیه اتوزومال مغلوب
- اینترفرون گاما



نقص در ایمنی ذاتی



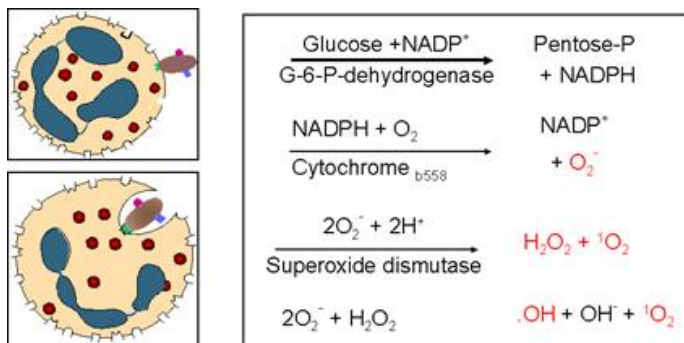
22



23

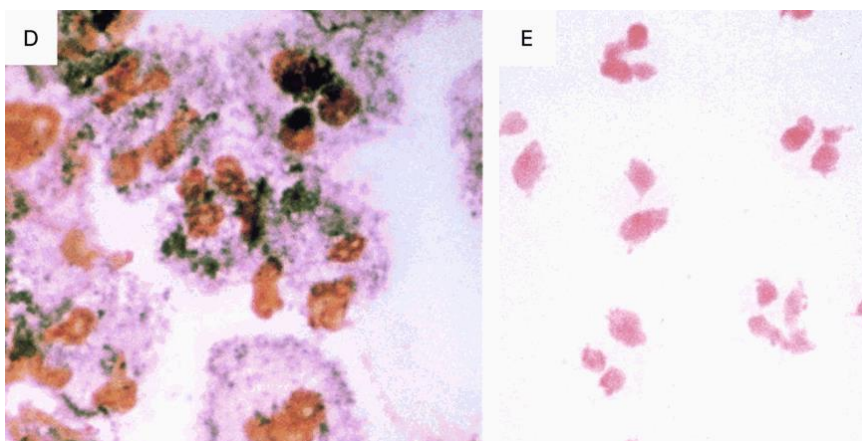
- **Respiratory burst (hexose monophosphate shunt)**

- superoxide anion
- singlet oxygen
- hydroxyl ion
- hydrogen peroxide (Figure 5)



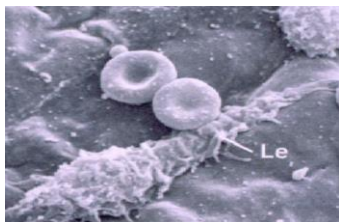
24

تست نیتروبلوتترازولیوم (NBT) در نوتروفیل سالم و بیمار مبتلا به (CGD)

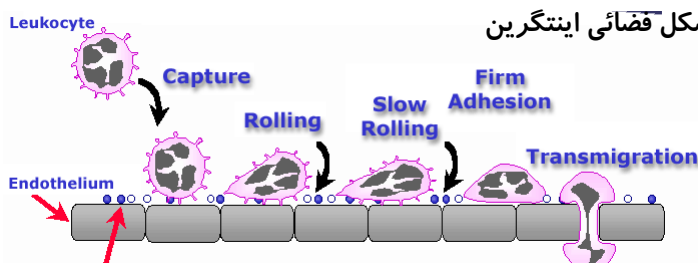


25

نقص در چسبندگی لکوسیت Leukocyte Adhesion Deficiency-LAD

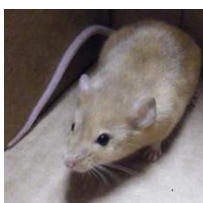
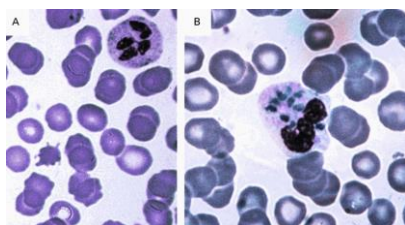


- اتوزومال مغلوب
- عفونتهای راجعه (لته) و اختلال در ترمیم زخم
- LAD-1 اختلال در ساخت ملکولهای چسبان (اینترگرین بتا دو)
- LAD-2 لیگاند E سلکتین (پلی ساکاریدی به نام سیالین لوپس X)
- LAD-3 تغییر شکل فضائی اینترگرین



26

سندرم چدیاک-هیگاشی



- اتوزومال مغلوب (کروموزوم ۱)
- اختلال و ادغام گرانولهای سیتوپلاسمی
- آلبینیسم نسبی و اختلالات عصبی
- سلولهای NK و نوتروفیل
- موش بژ (beige)
- lysosomal trafficking regulator
- (LYST) تنظیم تردد لیزوزوم
- انتقال پروتئین به لیزوزوم، و کنترل اندازه و تحرک و عملکرد لیزوزوم

27

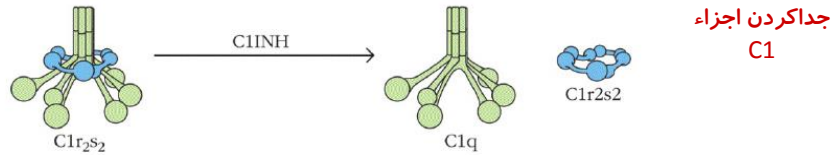
نقص در ایمنی ذاتی



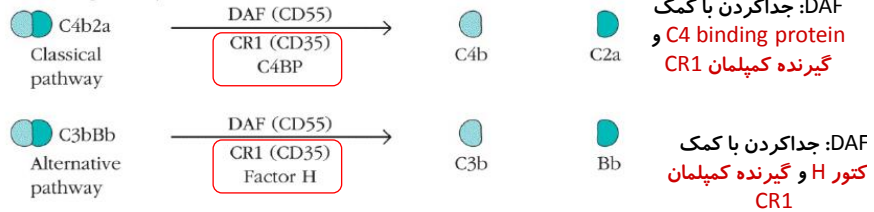
- **نقص در اجزاء کمپلمان**
 - افزایش برخی عفونت‌های باکتریال (نیسریا)
 - بیماری مشابه SLE (مسیر کلاسیک / پاکسازی کمپلکس‌های آنتی‌ژن آنتی‌بادی)
 - نقص در مهارکننده C1inh

28

(a) Dissociation of C1 components

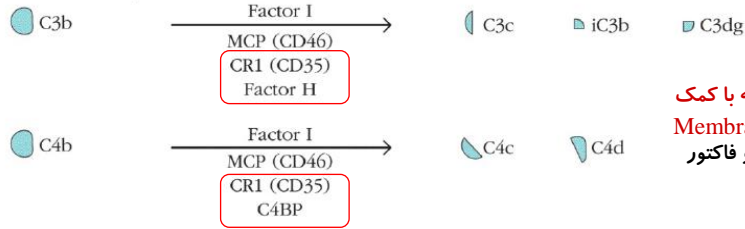


(b) Decay-accelerating activity for C3 convertases



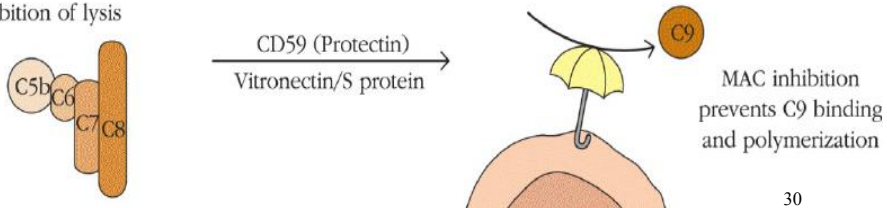
29

(c) Factor I cofactor activity



فاکتور I: تجزیه با کمک Membrane cofactor protein و دو فاکتور قبلی

(d) Inhibition of lysis



30

جدول ۹-۱۳. تنظیم‌کننده‌های فعال‌شدن کمپلمان					
گیرنده	ساختار	لیگاندها	توزیع سلولی	عملکرد	
مهارکننده C1 (C1INH)	۱۰۴ کیلودالتون	پروتئین پلاسمايي؛ غلظت ۲۰۰ μg/ml	C1r, C1s	مهارکننده سرین پروتاز، به C1s، C1r متصل می‌شود و آن‌ها را از C1q جدا می‌کند	
فاکتور I	دایمر ۸۸ کیلودالتونی متشکل از دو زیرواحد ۴۵ و ۴۳ کیلودالتونی	پروتئین پلاسمايي؛ غلظت ۳۵ μg/ml	C4b, C3b	سرین پروتاز، با استفاده از عوامل MCP، H، C4BP یا CR1 در نقش عامل کمکی C4b و C3b را می‌شکند	
فاکتور H	۱۵۰ کیلودالتون؛ چندین CCPR	پروتئین پلاسمايي؛ غلظت ۴۸۰ μg/ml	C3b	به C3b متصل می‌شود و عامل Bb را جدا می‌کند که فاکتور I بتواند C3b را بشکند	
پروتئین متصل‌شونده به C4 (C4BP)	۵۷۰ کیلودالتون؛ چندین CCPR	پروتئین پلاسمايي؛ غلظت ۳۰ μg/ml	C4b	به C4b متصل می‌شود و جزء C2 را جدا می‌کند که فاکتور I بتواند C4b را بشکند	
پروتئین کوفاکتور غشایی (CD46 یا MCP)	۴۵-۷۰ کیلودالتون؛ چهار CCPR	لکوسیت‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های اندوتلیال	C3b, C4b	کوفاکتور برای عمل فاکتور I در شکستن C3b و C4b	
فاکتور تسریع‌کننده زوال (DAF)	۷۰ کیلودالتون؛ متصل به GPI، چهار CCPR	سلول‌های خونی، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال	C4b2a, C3bBb	C2b را از C4b و C3b جدا می‌کند (اجزای مبدل C3 را از هم جدا می‌کند)	
CD59	۱۸ کیلودالتون؛ متصل به GPI	سلول‌های خونی، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال	C8, C7	اتصال C9 و شکل‌گیری MAC را مهار می‌کند	31