ليس كل فرط في الامينوغلوبينات E هو مرض حساسية

Not every elevation in IgE levels indicates an allergy

إلهام فاضل[1]، أسماء دريسي بوغنبور[2]، جليلة الباكوري[2,1]، خديجة شعنون[3,1]، نهيد زغبة[3,1]، نجيبة ياسين[3,1]، عبد الرحمن الرامي[1]، احمد عزيز بوصفيحة[4,1]

1.مختبر البحث في المناعة السريرية والالتهاب والارجية (LICIA) كلية الطب والصيدلة، جامعة الحسن الثاني، الدار البيضاء.

2. مختبر المناعة المركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء.

3. قسم أمراض الرئة بالمستشفى الجامعي ابن رشد الدار البيضاء.

4. قسم الأمراض التعفنية و المناعية عند الأطفال ، المركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء.

إلهام فاضل

باحثة في مختبر البحث في المناعة السريرية والالتهاب والارجية (LICIA) كلية الطب والصيدلة، جامعة الحسن الثاني، الدار البيضاء.

ABSTRACT

Increases in total serum IgE levels can be observed in many diverse conditions, from infection to atopy to primary immunodeficiency. However, total IgE level is neither a sensitive nor a specific diagnostic marker for any particular disease and, therefore, should not be relied on to establish a diagnosis of either allergy or primary immunodeficiency.

It is becoming increasingly important for clinicians to recognize that allergic diseases such as food allergy, atopic dermatitis, and allergic asthma are expressions of misdirected immunity, and in patients who present with severe, early-onset, or coexisting allergic conditions, these can be indications of an underlyin HIES.

In this review, we highlight the clinical features commonly observed for each currently known form of HIES, and provides a comprehensive clinical resource to aid in the prediagnosis and evaluation of patients with elevated IgE levels who may require evaluation for an HIES.

الملخص

يمكن ملاحظة ارتفاع في مستويات IgE في العديد من الحالات المختلفة، بدءًا من العدوى وصولاً إلى الحساسية وضعف المناعة الأولي. ومع ذلك، فإن مستوىIgE لا يعتبر علامة تشخيصية محددة لأي مرض معين، وبالتالي، لا ينبغي الاعتماد عليها لتأكيد تشخيص الحساسية أو ضعف المناعة الأولي. من المهم أن يدرك لأطباء أن أمراض الحساسية مثل حساسية الطعام والتهاب الجلد الذاتي والربو الحساسي هي تعبيرات عن الاستجابة المنحرفة للمناعة، وعند المرضى الذين يعانون من حالات حساسية شديدة وتظهر في وقت مبكر، ومستعصية للعلاج يمكن أن تكون هذه إشارات لوجود متلازمةIgE مُخفية. الهدف من هدا المقال، هو تسليط الضوء على السمات السريرية التي يُلاحظ وجودها بشكل شائع في كل شكل من أشكال HIES المعروفة حاليًا، وتوفير مصدر سريري للمساعدة في التشخيص المبدئي.

المقدمة

الامينوغلوبينات المناعية (E (IgE هي نوع من أنواع مضادات الاجسام التي تم اكتشافها سنة 1966 في وقت متأخر بالمقارنة مع الامينوغلوبينات الاخرى. (A,G,M) يتم إنتاجها بواسطة الخلايا البلازما المستمدة من الخلايا اللمفاوية B ، بعد ملامسة مسببات الحساسية. تعتبر اذن وسيط للاستجابة الحساسية.

إن ارتفاع نسبة IgE في الدم هو استجابة مناعية مرتبطة بعدة أسباب وبشكل رئيسي بالتفاعلات التحسسية، مثل الربو، التهابات الانف التحسسية، الاكزيما، داء الرشاشات القصبي الرئوي وحساسية الطعام، حيث تشارك في توسيط الاستجابات التحسسية عن طريق الربط بمستقبلات على الخلايا المناعية، مما يؤدي الى افراز الوسائط الالتهابية.

يمكن ملاحظة ارتفاع في نسبة الامينوغلوبينات Eفي حالات متعددة ومختلفة أخرى كالأمراض الطفيلية مثل عدوى الديدان المعوية، الديدان الطفيلية، داء الاسكارس (Ascaris) والجرب (gale) ايضا، في حالة الامراض الفيروسية مثل الفيروس المضخم للخلايا (CMV)، ابتشاين بار (EBV)، وفيروس نقص المناعة البشرية (السيدا (وكذلك الاورام بما في ذلك الاورام اللمفاوية، الورم النقوي IgE، سرطان الدم وسرطانات القصبات الهوائية.

من المهم ان نشير الى أن ارتفاع نسبة هذه الامينوغلوبينات المناعية في السياقات المذكورة قد يكون عابرا ومؤقتا يختفي مباشرة بعد شفاء العدوى، لكن في بعض الحالات يمكن ملاحظة زيادة مستقرة في مستوى IgE خاصة عند الاشخاص الذين لديهم استعدادات وراثية أو حالات طبية كامنة مثل امراض ضعف المناعة الوراثية.

قليلا ما يفكر مهني الصحة في الاسباب الوراثية لارتفاع الامينوغلوبينات E، وما يصاحبها من تعفنات وعلامات سريرية، لهذا ارتأينا أن نعرض اخر المعطيات حول هذه الأمراض الوراثية التي تكون مصحوبة بفرط IgEو التي تسمى بمتلازمة فرط (IgE Syndrome hyper IgE (HIES

ما هي متلازمة HIES ؟

متلازمة فرط IgE اضطراب مناعي وراثي نادر نسبيا، يظهر خلال الطفولة المبكرة، يتميز بحدوث التهابات متكررة في الجلد على شكل دمامل، خراجات وطفح اكزيمائي، مترافقة مع عدوى متكررة في الجهاز التنفسي العلوي (التهاب الاذن الوسطى والتهاب الجيوب الانفية) والعدوى الرئوية السفلية المتكررة مصاحبة بمستويات عالية من مضادات الاجسام IgE أعلى10 مرات من المعدل الطبيعي (IgE≥2000UI/m)

سميت متلازمة فرط IgEالأول مرة بمتلازمة أيوب سنة 1966 على اسم الشخصية الثوراتية"ايوب" الذي كان جسده مغطى بالدمامل والقروح، وفي وقت لاحق سنة 1972لوحظ ان المصابين بهذا المرض لديهم مستويات عالية جدا من IgEفي الدم، لذلك تمت إعادة تسمية المرض بمتلازمة فرط IgE

ما هي انواع HIES؟

تضم متلازمة فرط IgE نوعان رئيسيان متعلقان بنوع انتقال المورثات، النوع الاول ينتقل كسمة وراثية جسدية سائدة (وجود مورثة واحدة من الاب او الام تكفي للإصابة بالمرض)، والنوع الثاني ينتقل كصفة وراثية جسدية متنحية (الاصابة بالمرض تستدعي وجود المورثتين معا). يشترك النوعان معا في بعض الاعراض لكن يختلفان في نوع الطفرات الجينية المسؤولة عن المرض، مما يجعل كل نوع يتميز ايضا بأعراض خاصة به.

حسب التصنيف الاخير للجنة الخبراء التابعة للاتحاد الدولي لجمعيات المناعة(IUIS)، هناك تسعة جينات او مورثات تتعرض لطفرات مختلفة مسؤولة عن ضهور المرض على شكل عوز وراثي سائد او متنحي. النوع السائد يضم طفرات على مستوى الجينات CARD11, 2/TGFBR1، ERBIN, IL6ST, STAT3 بينما النوع المتنحي فيضم طفرات في جينات SPINK5, ZNF341, IL6ST, PGM3.

- **عوز STAT3**

يسمى ايضا بمتلازمة جوب بوكلي (Syndrome de Job Buckley)، المرض ناتج عن طفرات تصيب المورثة STAT3على الصبغي 17، يتميز بظهور أعراض مناعية وغير مناعية تتمثل في اصابات على مستوى الجلد والجهاز التنفسي، ايضا تشوهات على مستوى الهيكل العظمي والانسجة الضامة، الوجه والاسنان.

يعاني المرض بهذا العوز من اكزيما، خراجات ودمامل متكررة والتي تحدث بسبب بكتيريا المكورات الرئوية العنقودية الذهبية، من التهابات رئوية متكررة التي تؤدي الى قيلات هوائية، ومن داء ا لمبيضات الجلدية المخاطية المتكررة، بالإضافة الى تشوه خلقي للوجه (عدم تناسق الوجه، جبهة بارزة، جسر انفي واسع، عيون واسعة)، كسور شائعة بسبب ضعف العظام، الجنف الفقري العمودي(Scoliose)، فرط الاربطة (Hyperlaxité ligamentaire)، احتباس الاسنان اللبنية لفترة طويلة وقوس فموية (palais ogival) يتسبب هدا الخلل الجيني في انخفاض نسبة الخلايا اللمفاوية BوT الذاكرة، كدلك الخلايا اللمفاوية المساعدة Th17المفرزة للانترلوكين 17، مصحوبة ايضا بارتفاع في نسبة الحمضات يفوق عددها 700 éléments/mm³.

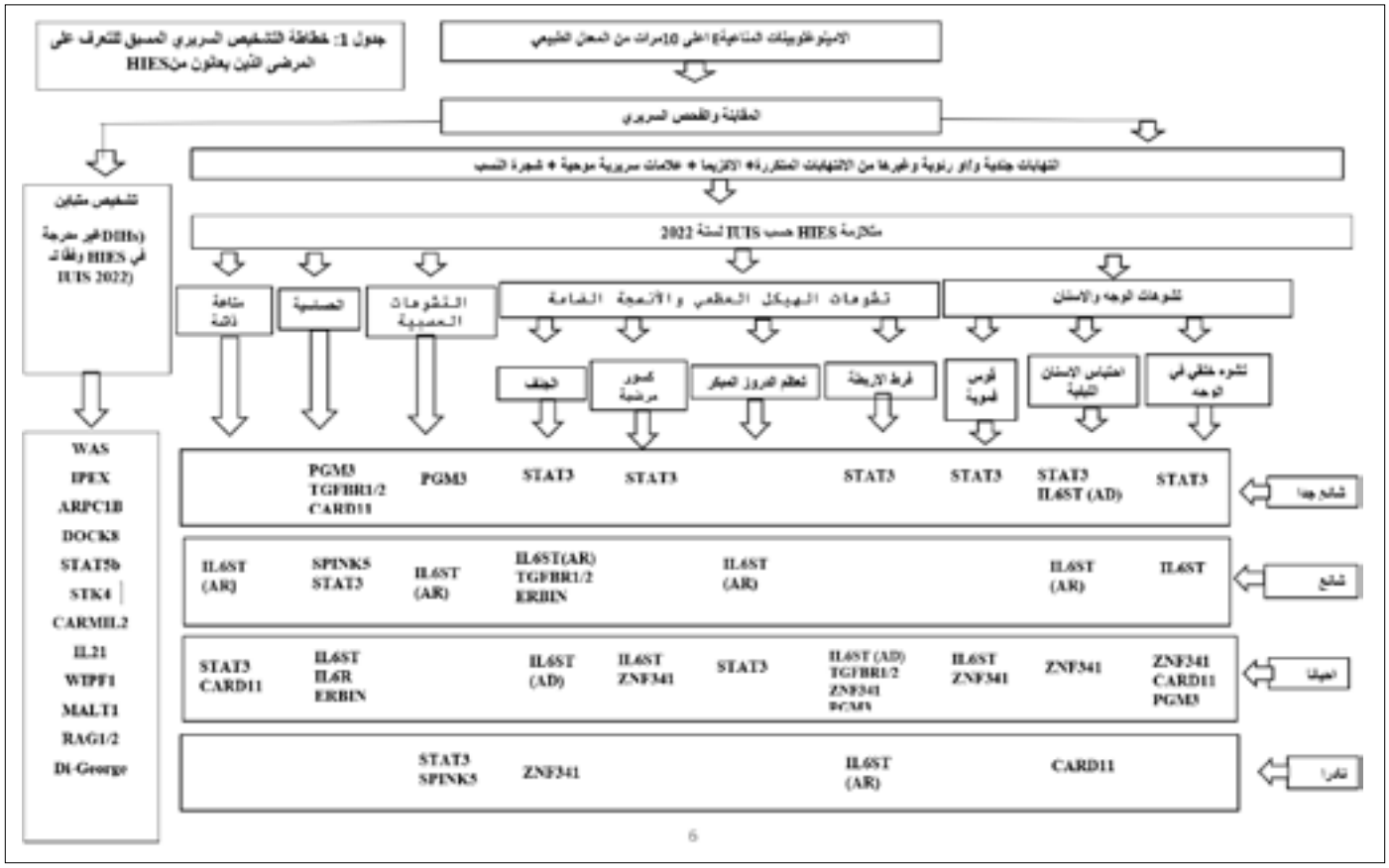
- **عوزZNF341**

أحدث شكل من اشكال متلازمة فرط IgE، تم اكتشافه مؤخرا سنة 2018، ينتقل كصفة وراثية جسدية متنحية يتميز بأعراضه السريرية الشبيهة جدا من عوز STAT3والسبب راجع لكون الطفرات التي تصيب جينZNF341 تؤدي الى تحرير مستويات غير كافية من STAT3 وبالتالي التهابات متكررة رئوية، جلدية وغيرها مصاحبة بتشوهات خلقية في الوجه، الاسنان والعمود الفقري.

- **عوزIL6ST**

هو اضطراب مناعي ناتج عن طفرات تصيب المورثة التي تقوم بتشفير البروتين GP130 المستقبل المشارك لمجموعة من السيتوكينات المناعية التي تنتمي لعائلة الانترلوكين,IL6 IL11,IL27, LIF,OSM,CNTF, CT-1

ينتقل هذا الاضطراب حسب نمطين وراثيين



سائد IL6ST-ADو متنحي IL6ST-AR، وتتشابه اعراضه السريرية بشكل كبير مع عوز STAT3 بما في ذلك الأعراض المناعية والغير مناعية، وذلك لان المرضين يشتركان في مسار اشارات السيتوكينات IL6، IL11، IL27.

بالنسبة للنمط السائدIL 6ST –AD فيتميز بالتهابات متكررة جلدية ورئوية شديدة التي تعقد بالقيلات الهوائية، الاكزيما، تشوهات الهيكل العظمي مع نسبة مرتفعة لكل من الحمضات الامينوغلوبينات IgE. بينما النمط المتنحي Il6ST –AR فيتميز بالقابلية للإصابة بالعدوى البكتيرية، تشوهات الهيكل العظمي بما في ذلك تعظم الروز المبكر مصحوبة بارتفاع في نسبة الحمضات و. IgE

■ عوزIL6R

مرض جيني ينتقل حسب نمط وراثي متنحي، يحدث بسبب طفرات مختلفة في جينIL6R، النمط السريري لهذا العوز يتميز بالتهابات رئوية وجلدية متكررة، مصحوبة بالأكزيما والخراجات الباردة مع غياب للأعراض السريرية الغير المناعية (تشوهات كل من الا نسجة الضامة، الهيكل العظمي، الوجه والاسنان) المميزة لكل من IL6ST، ZNF341 STAT3بهذا العوز، وذلك راجع للسلامة الوظيفية للمسار بشكل مستقل عن عكس الجينات السالفة الدكر.

■ عوزTGFBR1/2

يسمى بمتلازمة لويتز ديتز (syndrome de Loez Dietz)، اضطراب وراثي سائد يحدث بسبب طفرات في جينات TGFBR1 وTGFBR2، الاعراض السريرية للمرض تتمثل في تعرج الشرايين (tortuosité artérielle) حيث تصبح ملتوية أو حلزونية،تمددالاوعيةالدموية،تباعدالعيونبشكل غير طبيعي (hypertélorisme) واللهاة المشقوقة (luette bifide)، ويعاني ايضا المصابون بهذه المتلازمة بتعظم الدروز الباكر(craniosténose)، صغر الفك وتراجعه(exotropie)، تشوهات دماغية (anomalies cérébrales) وتخلف عقلي.

■ عوزCARD11

ثم التعرف على اول طفرة على مستوى جين CARD11 سنة2017 لدى مرضى يعانون من الالتهاب الجلدي التاتبي الشديد وحالات الحساسية. هو اضطراب مناعي وراثي سائد يتسم بمجموعة من الاعراض السريرية الرئيسية والمتمثلة في الاكزيما، الحساسية الغذائية، التهاب الانف التحتي (rhinite allergique)، غالبا التهابات جلدية فيروسية ورئوية مع حالات نادرة من الاورام والامراض ذات المناعة الذاتية.

على مستوى الجهاز المناعي هناك انخفاض او غياب للمفاويات Bالذاكرة، ارتفاع في نسبة الحمضات فوق المعدل العادي (hyperéosinophilie) مع مستويات متفاوتة بين عادية وضعيفة للامينوغلوبين المناعي. G(IgG).

■ **عوزERBIN**

اضطراب وراثي جسمي سائد، وصف للمرة الاولى سنة 2017، يتميز بأعراضه السريرية المتداخلة مع عوزSTAT3 بما فيها الاكزيما، الالتهابات الرئوية المتكررة، الحساسية، الجنف، تشوه الاوعية الدموية وفرط حركة المفاصل.

■ **عوزSPINK5**

متلازمة كوميل نترثون (syndrome de Comel Netherton) اضطراب وراثي نادر، ينتقل كصفة جسدية متنحية، سبب المرض راجع لطفرات هي جين SPINK5على الصبغي5 والتي يتم التعبير عنها بشكل رئيسي في الجلد والغشاء المخاطي.

يعاني المصابون بهذه المتلازمة بنقص في الوزن وقصر القامة، مع تفشي شدود جلدي مميز يسمى السماك الخيطي المحيطي الذي يتضمن بقعا متعددة تشبه الحلقات ذات لون أحمر وبها قشور مع وجود حكة (ichtyosiforme erythroderma)، يعانون ايضا من شعر هش وسهل التكسر، تختلف قطر الشعيرات بين ما هو سميك ورقيق وتعرف هذه الميزة بشعر الخيزران(trichorrhexis)

تكون هذه الاعراض مصحوبة بنسبة ضعيفة من الامينوغلوبين المناعي (IgA)Aمع انخفاض مي نسبة اللمفاويات الذاكرة Bو البسيطة(naïfs)

■ **عوزPGM3**

اضطراب مناعي سائد ناجم عن طفرات في جين PGM3، يظهر لدى حديثي الولادة وخلال الطفولة المبكرة على شكل عدوى بكتيرية وفيروسية متكررة. يتميز بصورة سريرية متنوعة تتضمن كل الامراض التأتبية بما فيها الاكزيما، الحساسية والربو، الالتهابات الرئوية والجلدية المتكررة، اضطرابات عصبية ودموية مثل التأخر المعرفي والخلقي، أمراض المناعة الذاتية كالتهاب الاوعية الدموية.

فيما يخص النتائج المخبرية فتضم ارتفاع في نسبة الحمضات hyperéosinophilieو في مستويات الامينوغلوبينات المناعية (A IgA) مع قلة في نسبة العدلات والكريات البيضاء واللمفاويات ذات نسبة CD4/CD8مقلوبة.

الخاتمة

يجب دائمًا مراعاة النسب المرتفعة للامينوغلوبين المناعي E في المصل لأنه يعتبر أداة مهمة للتمييز بين الحساسية وبين العديد من الأمراض الاخرى، حيث ان السمات المشتركة لمتلازمة HIES مع الأنماط الظاهرية التأتبية تجعل من الضروري وجود تكامل بين أخصائي الحساسية وعلماء المناعة لإجراء تشخيص صحيح في الوقت المناسب، تقييم مناعي كامل واختبار جيني ضروري لتحديد الشذوذ الجيني وذلك ضروري لتحديد العلاجات المستهدفة وتحسين نوعية الحياة لدى المرضى المصابين بهذه المتلازمة.

المراجع

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2022; 42(7):1508–1520.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022; 42(7):1473–1507.
3. Fadil I, Ben-Ali M, Jeddane L, Barbouche M-R, Bousfiha AA. The Seven STAT3-Related Hyper-IgE Syndromes. J Clin Immunol. 2021;41(6):1384–1389.
4. Fadil I, Ailal F, Béziat V, Casanova J-L, Boisson B, Bousfiha AA. Hyperimmunoglobulinémie E et Déficits Immunitaires Héréditaires. LA TUNISIE MEDICALE. 2023 ; 101(12) 862- 870.