

## دراسة متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E عند الأطفال

## في مستشفى الأطفال الجامعي

إعداد طالب الدكتوراه

كمال منصور الجاحد\*

ومشاركة الأستاذ المساعد الدكتور

إلهام حرفوش\*\*\*

إشراف الأستاذ الدكتور

مجيب ملح\*\*

## المخلص

خلفية البحث وهدفه: تعدُّ متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E (متلازمة جوب) من المتلازمات النادرة نسبياً وتتميزُ بحدوث التهابات متكررة في الجلد من دمامل وخراجات وطفح أكزيماي، مترافقة مع أحماج تنفسية علوية راجعة من التهاب أنف وسطي، و التهاب جيوب والتهاب خشاء، وكذلك الأمر من أحماج تنفسية سفلية، مثل ذوات الرئة المتكررة التي كثيراً ما تختلط بتشكيل القيلات الهوائية والخراجات الرئوية التي يكون علاجها صعباً جداً. ومن العلامات الواصمة لمتلازمة ترافقها مع ارتفاع شديد في مستوى الغلوبولين المناعي E. وتصنف إلى شكلين، الأول ذات الوراثة الجسدية السائدة، والثاني وراثته جسدية متنحية.

إلقاء الضوء على متلازمة جوب من ناحية التظاهرات السريرية والموجودات المخبرية ومقارنتها بالأدب الطبي، دراسة الاختلالات الجرثومية والعلاج بالمضادات الحيوية المختلفة. ونتائج تلك العلاجات، ورفع مستوى الشك السريري بالمتلازمة لدى الأطباء.

مواد البحث وطرائقه: أجريت دراسة راجعة في مستشفى الأطفال الجامعي على 13 طفلاً شخص لديهم فرط الغلوبولين المناعي E خلال السنوات الأربع الماضية (من عام 2006 حتى أيلول من عام 2010).

النتائج: معظم الحالات لدينا كانت من نصيب الذكور، تعدُّ الأحماج التنفسية العلوية الراجعة مثل التهاب الأذن الوسطى، والتهاب الجيوب والتهاب الخشاء، من التظاهرات السريرية المهمة الموجهة نحو المتلازمة، كانت التظاهرات الجلدية من العلامات المميزة والباكرة، وكانت العنقوديات المذهبة السبب الأكثر شيوعاً للأحماج المرافقة.

الاستنتاج: تعدُّ قصة الطفح الوليدي، والسحنة الوجهية المميزة وانطمار الأسنان البدئية، من الموجودات الواصمة للمرض، إذا ترافقت مع المستويات المرتفعة من IgE والأحماج الراجعة، لذلك لا بد من أخذ قصة مرضية أكثر تفصيلاً بما فيها القصة العائلية الإيجابية، والانتباه إلى وجود التشوهات الفموية والهيكلية والسحنة المميزة، وإجراء اختبارات أكثر تقدماً لتأكيد التشخيص.

كلمات مفتاحية: متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E، متلازمة فرط IgE، متلازمة جوب، الغلوبولين المناعي E،

.HIE، HIES، IgE

\* قسم الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

\*\* أستاذ - قسم الأمراض الإنتانية عند الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

\*\*\* أستاذة مساعدة - قسم الطب المخبري - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

## A study of hyperimmunoglobulin E syndrome in Damascus University Children's Hospital

Kamal Mansour Aljahed\*

Mujeeb Mulhem\*\*

Ilham Harfoush\*\*\*

### Abstract

**Background & Objective:** Hyperimmunoglobulin E (Job) syndrome is considered to be a relatively rare disease. Its characterized by recurrent infections in skin (eg. boils, abscesses), recurrent upper respiratory tract infections (eg. otitis media, sinusitis and mastoiditis), and lower respiratory infections (eg. recurrent pneumonia, which is often complicated by pneumatoceles and lung abscess), that are usually difficult to treat. The highly increased IgE levels are considered to be the hallmark of the disease. The syndrome has two types: one is inherited as an autosomal recessive, and the other, as an autosomal dominant trait.

To highlight the clinical manifestations and laboratory findings of Job disease, and to compare it with medical literature, to study the bacterial complications and different types of antibacterial treatments and their results, and to increase the level of awareness among physicians.

**Material & methods:** A retrospective study was carried out in Damascus University Children's Hospital on 13 child diagnosed as Job Disease, in a period of the last four years (from 2006 till september 2010).

**Results:** most cases in were among males, recurrent upper and lower respiratory tract infections, recurrent otitis media, sinusitis and mastoiditis may be suggestive, skin manifestations were characteristic and early sign of Job syndrome, and most of the bacterial complications were due to Staphylococcus Aureus.

**Conclusion:** A history of neonatal rash, characteristic facial appearance and retention of primary teeth, associated with elevated IgE levels and recurrent infections, are pathognomic for Job disease, therefore it is necessary to obtain more detailed history, including positive family history, and pay attention for the presence of oral and skeletal characteristic abnormalities, and conduct more advanced laboratory investigations to confirm the diagnosis.

**Keywords:** hyperimmunoglobulin E syndrome, hyper-IgE syndrome, Job syndrome, Job's syndrome, HIE, HIE syndrome, HIES, immunoglobulin E, IgE.

\* student in Pediatric Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Damascus University.

\*\* Prof. of Pediatric Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Damascus University.

\*\*\* Ass. Prof. in Faculty of Medicine, Chief of Laboratory Medicine, Damascus University.

**مقدمة:**

الوسطى القبحي بمرضات مختلفة مثل العنقوديات المذهبة، والمبيضات، والمستدميات النزلية (*Haemophilus influenzae*) وممرضات أخرى، كذلك تتطور ذوات الرئة المتكررة التي قد تنتهي بتشكيل القيلات الهوائية والنواسير القصبية الجنبية.

ومن العلامات الأخرى الواصمة للمرض، وجود سحنة وجهية مميزة (سحنة "خشنة") التي تتألف من ازدياد عرض جناحي الأنف (قاعدة أنف عريضة) وجسر أنف عريض، وتبارز الجبهة، وتباعد المسافات للحاظية<sup>6</sup>، تظهر لدى 80 إلى 100% من المرضى وتصبح جلية أكثر مع التقدم بالعمر خاصة بعد البلوغ. كذلك قد تتطور مجموعة من الشذوذات الهيكلية عند بعض المصابين، أهمها انطمار الأسنان الأولى<sup>6</sup>، ومفاصل مفردة البسط، وكسور متكررة، وقلة العظم (*Osteopenia*) والنقص في تمعدن العظام عند بعض المرضى.

**الموجودات المخبرية:**

- فرط IgE الدم: تراوح مستوياته بين 2000 و50000 وحدة دولية/مل عند أغلبية المرضى<sup>7</sup>، وتستعمل القيمة الدنيا، وهي 2000 وحدة دولية/مل كحد اعتباطي لتلك المتلازمة، علماً أنه شوهد مرضى مشخص لهم HIES مع قيمة IgE 400 وحدة دولية/مل، ولا تتعلق قيمة IgE المصلية بشدة المرض، حيث تكون المستويات مرتفعة جداً خلال الطفولة، وقد تبقى ثابتة أو تنخفض مع مرور الزمن إلى القيم القريبة من المستوى الطبيعي.
- ارتفاع تعداد الحمضات: كثيراً ما ترتفع مسبقة الأخماج، وقد تصل نسبتها إلى 40-50% من تعداد الكريات البيضاء الكلي عند بعضهم، وغالباً تكون مستوياتها أعلى من تلك عند مرضى التأتب.
- قد ترتفع مستويات IgG، IgM، وIgA عند البعض وتنخفض مستويات تحت أصناف الغلوبولين المناعي G،

متلازمة نادرة تتميز بتطور خراجات "باردة" مترافقة مع أخماج جببية رئوية راجعة، وتظاهرات جلدية من أكزيما ودامل، وملامح وجهية وصفية وارتفاع في مستوى الغلوبولين المناعي E، تصيب الذكور والإناث بالنسبة نفسها، أول ما وصفت في عام 1966<sup>1,2</sup>.

يعتقد أن سبب متلازمة جوب هو خلل في الكيناز المفعلة بيانوس (*Janus activated kinase*) مما يسبب اضطراباً في عدد ووظيفة  $Th^{17}$  الضرورية للاستجابة للأخماج الفطرية والأخماج خارج الخلوية، ومن جهة أخرى، يتطور خلل في الجذب الكيميائي بسبب إطلاق الهيستامين من قبل الخلايا البدينة بعد تنشيطها المتواسط بال-IgE، وغياب إنتاج الإنترفيرون غاما من قبل الخلايا وحيدة النوى أو انخفاضه، الذي يؤدي دوراً في تعزيز استجابة العدلات<sup>3,4</sup>.

**التظاهرات السريرية:**

تصنف المتلازمة إلى شكلين<sup>5</sup>: النمط الأول ذات الوراثة الجسدية السائدة الذي يتميز بوجود شذوذات في الأجهزة المتعددة، بما فيها الجهاز المناعي، والهيكل والأسنان، والنمط الثاني، ذات الوراثة الجسدية المتنحية، يتظاهر فقط بالأعراض المناعية، وهو نادر الحدوث.

تعدُّ الظاهرات الجلدية من العلامات المميزة والواصمة للمرض، وقد تبدأ من عمر الوليد على شكل طفح وليدي أكزيميائي<sup>5</sup>، وتبدأ الأخماج الجلدية بالظهور أيضاً في الطفولة المبكرة، على شكل تطور الخراجات، الدامل والتهاب النسيج الخلوي بالعنقوديات أو المبيضات البيض التي تخلو غالباً من العلامات الوصفية للالتهاب لتتطور في النهاية إلى التهاب في العقد اللمفية. بعدها تتطور لدى الطفل عادة أخماج راجعة أو مزمنة خاصة في الجهاز التنفسي العلوي مثل التهاب الجيوب والتهاب الأذن

في حين تكون مستويات المتممة الكلية الانحلالية (CH50)، وC3، وC4 طبيعية، وكذلك يكون التعداد الكلي لكريات الدم البيضاء طبيعياً عند غياب الخمج.

في حين تكون مستويات المتممة الكلية الانحلالية (CH50)، وC3، وC4 طبيعية، وكذلك يكون التعداد الكلي لكريات الدم البيضاء طبيعياً عند غياب الخمج.

#### التشخيص:

#### الإذار:

يستند التشخيص إلى ترافق الموجودات السريرية المذكورة سابقاً مع الموجودات المخبرية الوصفية للمرض، أمّا الاختبارات الجزيئية لطفرات الجين STAT3، فهي غير متوافرة بشكل واسع، على الرغم من أنها قد تؤمن التشخيص الأكيد، وهناك بعض الظروف الخاصة والوصفية للمرض التي قد تقترح التشخيص بشدة مثل ظهور الطفح الأكريميائي المميز عند طفل في عائلة ذات قصة إيجابية لداء جوب، والملاحج الوجهية الخشنة التي توجد عند معظم المرضى، والإصابة المتكررة بذوات الرئة مع تشكل القيلات هوائية.

يستند التشخيص إلى ترافق الموجودات السريرية المذكورة سابقاً مع الموجودات المخبرية الوصفية للمرض، أمّا الاختبارات الجزيئية لطفرات الجين STAT3، فهي غير متوافرة بشكل واسع، على الرغم من أنها قد تؤمن التشخيص الأكيد، وهناك بعض الظروف الخاصة والوصفية للمرض التي قد تقترح التشخيص بشدة مثل ظهور الطفح الأكريميائي المميز عند طفل في عائلة ذات قصة إيجابية لداء جوب، والملاحج الوجهية الخشنة التي توجد عند معظم المرضى، والإصابة المتكررة بذوات الرئة مع تشكل القيلات هوائية.

#### الدراسة العملية:

أجريت الدراسة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وهو مستشفى تخصصي مرجعي يحوي 435 سريراً، ويستقبل الأطفال المرضى من المحافظات السورية كلها.

يجب تفريق متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E عن التهاب الجلد التأتبي، ومتلازمة ويسكوت ألدريتش، وعوز المناعة المشترك الوخيم.

#### هدف البحث:

#### التدبير والعلاج:

1. إلقاء الضوء على متلازمة جوب من ناحية التظاهرات السريرية، والموجودات المخبرية لدينا ومقارنتها بالأدب الطبي.

تعالج الأخماج الجرثومية بالمضادات الحيوية المناسبة بحسب الزرع الجرثومي، كذلك لأبد من الإعطائ الوقائي لـ (trimethoprim-sulfamethoxazole)، ومن المهم جداً السيطرة على الحكّة والتهاب الجلد الأكريميائي والعناية بالجلد عن طريق استعمال مضادات الهيستامين، والكريمات المرطبة، وقد تفيد القشرانيات السكرية الموضعية عند غياب الأخماج.

2. دراسة الاختلالات الجرثومية والعلاج بالمضادات الحيوية المختلفة ونتائج تلك العلاجات.

3. رفع مستوى الشك السريري بالمتلازمة لدى الأطباء.

#### طريقة الدراسة وموادها:

1. مرضى الدراسة Study Population: أجريت الدراسة على عينة ضمت 13 طفلاً من الذين شخص لديهم داء جوب في مستشفى الأطفال الجامعي، واختير المرضى على أساس الموجودات السريرية والمخبرية الوصفية لمتلازمة جوب.

يعدّ إعطاء الإنترفيرون غاما الإنساني المأشوب (Recombinant human IFN-gamma) للمصابين بـ HIES، مفيداً في تحسين الجذب الكيميائي للعدلات في الزجاج (in vitro)، إذ قد تؤدي تلك المعالجة إلى مستويات أقل قليلاً من IgE، وتحسن في الأعراض التنفسية<sup>2</sup>، أمّا بالنسبة إلى إعطاء الجرعات العالية من

2. مدة الدراسة: وهي دراسة راجعة تضمنت المرضى **نتائج الدراسة:** أجريت الدراسة على 13 طفلاً مشخصاً لديهم داء جوب، الماضية في مستشفى الأطفال الجامعي. كما يبين (الجدول 1)، كانت نسبة الذكور المصابين (%69) أعلى من نسبة الإناث (%31).

الجدول 1: توزيع المصابين بحسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة
ذكر	9	%69
أنثى	4	%31

ويبين (الجدول 2) أن ثلثي الحالات تقريباً شخصت لدينا قبل عمر السنة (%62)، وثلث الحالات (%38) بعد عمر السنة.

الجدول 2: توزيع المصابين بحسب عمر التشخيص

الفئة العمرية	العدد	النسبة
أقل من سنة	8	%62
أكبر من سنة	5	%38

**دراسة التظاهرات السريرية:** راجعة، 3 منهم كان مصاباً بالتهاب أذن وسطي، وحالة تتميز متلازمة جوب بحدوث أخماج تنفسية علوية وسفلية واحدة لكل من التهاب الجيوب والتهاب الخشاء، في حين راجعة، وكذلك بحدوث الأخماج الانتهازية، وتوزعت الأخماج التنفسية العلوية على الشكل الآتي (الجدول 3) المرضى. حيث كان يعاني 5 أطفال من أخماج تنفسية علوية

الجدول 3: توزيع الأخماج التنفسية العلوية

المرضى	عدد الحالات
التهاب الجيوب	1
التهاب الخشاء	1
التهاب الأذن الوسطى	3

أماً الأخماج التنفسية السفلية، فكانت من نصيب معظم مرضى من أصل 13، واختلطت بالقيلات الهوائية عند المرضى، حيث تطورت ذوات الرئة الراجعة عند 9 اثنين منهم، كما هو مبين في (الجدول 4).

الجدول 4: نسبة الأخماج التنفسية السفلية الراجعة

المرض	عدد الحالات	النسبة
ذوات الرئة الراجعة	9	%69
القيلات الهوائية	2	%31
التدرن	0	%0

**الأخماج الانتهازية:** بدأت المبيضات المخاطي الجلدي، وطفل واحد بالخمج تطورت الأخماج الانتهازية لدى 5 مرضى من أصل 13 التالي للقاح الـ BCG. مريضاً، كما هو مبين في (الجدول 5)، إذ أصيب 4 أطفال

**الجدول 5: نسبة الإصابة بالأخماج الانتهازية**

النسبة	العدد	المرض
30.1%	4	داء المبيضات الجلدي المخاطي
0%	0	ذات الرئة بالمتكيس الكاريني
7.7%	1	خمج الـ BCG

**التظاهرات الجلدية:** يبين (الجدول 6)، أن الطفح الوليدي 30%، والأكزيما في 38% والدمامل في 54% من ظهر لدينا في 23% من الحالات، والطفح الجلدي في الحالات.

**الجدول 6: نسبة تواتر التظاهرات الجلدية**

النسبة %	العدد	التظاهرات الجلدية
23%	3	الطفح الوليدي
30%	4	طفح جلدي
38%	5	الأكزيما
54%	7	الدمامل

**المظاهر السريرية الأخرى:** (23%)، ولم تحصل كسور عفوية، ولم تلاحظ السحنة لوحظ في دراستنا انطمار في الأسنان البدئية فقط عند طفل واحد (7.7%)، والشذوذات الفموية عند 3 أطفال

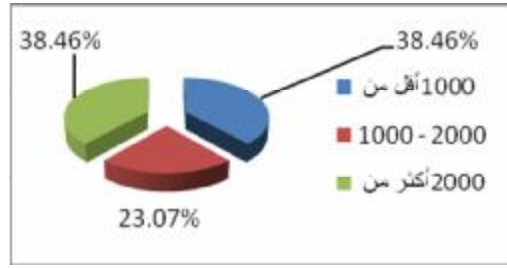
**الجدول 7: نسبة المظاهر السريرية الأخرى وتواترها**

النسبة %	عدد الحالات	المظاهر السريرية الأخرى
7.7%	1	انطمار الأسنان البدئية
0%	0	ملامح وجهية مميزة
0%	0	الكسور
23%	3	شذوذات فموية

**الموجودات المخبرية:** نفسها كان أكثر من 2000 وحدة دولية/مل، في حين كان مستوى الغلوبولين المناعي E: في 23% من الحالات بين 1000 و 2000 وحدة نلاحظ من (الجدول 8) و (المخطط 1) أن مستوى IgE كان أقل من 1000 في 38.46% من الحالات، وعند النسبة

**الجدول 8: مستوى الغلوبولين المناعي E في المصل**

النسبة %	العدد	IgE (وحدة دولية/مل)
38.46	5	أقل من 1000
23.07	3	بين 1000 و 2000
38.46	5	أكثر من 2000



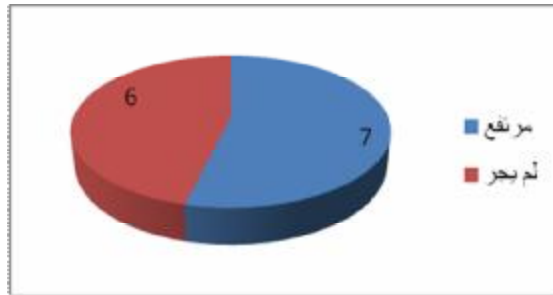
المخطط 1: مستوى الغلوبولين المناعي E

مستويات الغلوبولينات المناعية الأخرى: من الحالات وانخفض فقط عند (15%)، في حين كان يبيّن (الجدول 9) أن IgG كان طبيعياً في نصف الحالات تقريباً، ومرتفعاً عند الربع ومنخفضاً عند الربع الآخر، ومرتفعاً عند النصف تقريباً، وارتفع في (38%) المرضى. IgM كان طبيعياً عند النصف تقريباً، وارتفع في (38%) المرضى.

الجدول 9: مستويات الغلوبولينات المناعية الأخرى

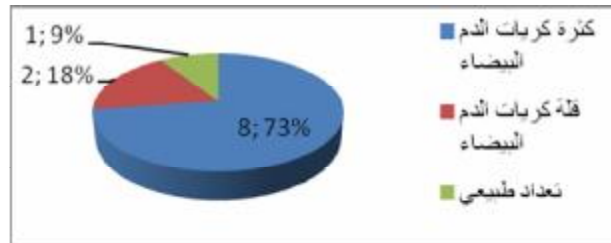
IgG		IgM		IgA		الغلوبولين المناعي
%	العدد	%	العدد	%	العدد	
23	3	38.4	5	15.3	2	↑
23	3	15.3	2	7.69	1	↓
53.8	7	46.1	6	76.9	10	N

مستوى الحمضات في الدم المحيطي: جرى تقصي (المخطط 2)، وفي الحالات المستقصاة كلها، كان مستوى الحمضات عند 7 أطفال من أصل 13 طفلاً مرتفعاً، أي بنسبة 100%.



المخطط 2: مستوى الحمضات في الدم المحيطي

تعداد الكريات الدم البيضاء: يبيّن (المخطط 3) أن تعداد كريات الدم البيضاء كان مرتفعاً في نحو ثلثي الحالات، ومنخفضاً عند ربع الحالات، وطبيعياً عند قلة من المرضى.



المخطط 3: تعداد الكريات البيضاء

نتائج الزرع من الخراجات أو الدم: واحدة لكل من الإمعائيات (Enterobacter)، الكليبييلة (الجدول 10)، أن أكثر عامل ممرض شيوعاً (Escherichia coli)، والإشريكية القولونية (5) عزل من الدم والخراجات هو العنقوديات المذهبة (4 مرضى - 38.5%)، تليه الزوائف (4 مرضى - 31%)، المذهبة والزوائف). كما عزلت حالتان من الأسينيتوباكثير (الراكدة)، وحالة

الجدول 10: نتائج الزرع الجرثومي من الخراجات أو الدم

نتيجة الزرع	العدد	النسبة %
Staph. Aureus	5	38.5%
Pseudomonas	4	31%
Acinetobacter	2	15%
E.Coli	1	7.7%
Klebsiella	1	7.7%
Enterobacter	1	7.7%

المضادات الحيوية المستخدمة: الكلورامفينيكول، أو الفانكوميسين، أو السيفالوسبورينات أكثر تغطيات شيوعاً استعملت في معالجة اختلاطات الجيل الثالث، التارغوسيد والسيبروفلوكساسين، وكذلك متلازمة جوب هي مشاركات بين الأميكاسين الفلوكونازول لعلاج الأخماج الفطرية (الجدول 11). والأوغمانتين، الأميكاسين مع الكلينداميسين أو

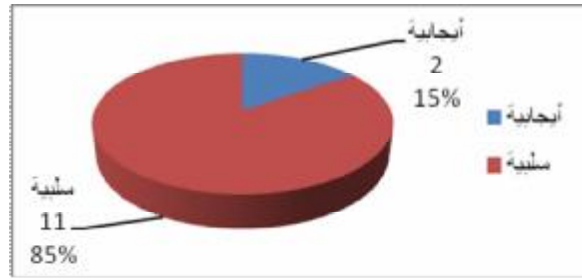
الجدول 11: المضادات الحيوية المستعملة

المضاد الحيوي	العدد	النسبة %
Augmentin	4	30%
Vancomycine	2	15%
Ceftazidime	4	30%
Amikacine	9	69%
Imipinem	1	7.6%
Chloramphenicol	1	7.6%
Clindamycin	3	23%
Ceftriaxone	1	7.6%
Cefotaxime	5	38%
Flocunazol	4	30%
Ciprofloxacin	2	15%
Tazocin	1	7.6%
TMP/SMX	1	7.6%
Targocid	7	54%

القصة العائلية لمتلازمة جوب:

كانت القصة إيجابية في حالتين من أصل 13 حالة (15%)، وسلبية في معظم الحالات (المخطط 4).





المخطط 4: القصة العائلية لمتلازمة جوب

## الإذثار والمتابعة:

حدثت الوفاة عند طفلين من أصل 13 طفلاً، أمّا البقية، فلديهم أخماج متكررة قيد العلاج والمتابعة لدينا (الجدول 12).

الجدول 12: الإذثار والمتابعة

النسبة	العدد	الإذثار والمتابعة
15%	2	الوفاة
85%	11	أخرى

## المناقشة:

(69% من الحالات) التي اختلطت بالقيلات الهوائية في

حالتين (31%)، كما هو مبين في (الجدول 4)، وبالمقارنة بين نتائج دراستنا وبعض الدراسات الأخرى نجد ما يأتي:

الجدول 13: مقارنة نسبة الأخماج الرئوية السفلية

تشكل القيلات الهوائية	ذوات الرئة الراجعة	دراسة
31%	69%	دراستنا
5.6%	50%	دراسة د. أنجق 9
77%	87%	دراسة Freeman A.F 6

نلاحظ من (الجدول 13) وجود تقارب في النسب المئوية لذوات الرئة الراجعة بين دراستنا ودراسة د. أنجق من جهة، وFreeman A.F من جهة أخرى، في حين هناك فرق كبير في نسبة تشكل القيلات الهوائية بين الدراسات الثلاث، خاصة بالمقارنة بدراسة Freeman A.F، وربما يكون السبب في ذلك المجموعة العمرية الأصغر سناً لدينا.

• تطور داء المبيضات الجلدي المخاطي لدى 30% من الحالات في دراستنا (الجدول 5)، بينما تذكر بعض المراجع<sup>6</sup>، أن نسبة الإصابة قد تكون (83%)، وهذا الاختلاف في النسبة أيضاً قد يكون بسبب اختلاف المجموعة العمرية لعينة المرضى لدينا.

• بخلاف المعطيات العالمية، التي تقول: إن متلازمة جوب تصيب الذكور والإناث بالنسبة نفسها<sup>1</sup>، كانت معظم الإصابات في دراستنا (الجدول 1) من نصيب الذكور (69%)، وهي نسبة قريبة جداً من دراسة سابقة أجريت من قبل أ.د. عصام أنجق حول متلازمة جوب، حيث كانت النسبة لديه (66.7%)<sup>9</sup>، وهذا الاختلاف غالباً بسبب صغر العينة المدروسة.

• ثلثا الحالات تقريباً في دراستنا (الجدول 2) شخّصت قبل عمر السنة (62%) وما تبقى، بعد عمر السنة، وهي نسبة قريبة من دراسة د. أنجق (83.3%)، وتقول الدراسات العالمية: إن معظم المرضى يجري تشخيصهم قبل عمر 20 سنة<sup>8</sup>، وذلك عندما تبدأ الاختلاطات والعقائيل لذوات الرئة المتكررة بالظهور، وتعكس هذه النتائج طبيعة المجموعة العمرية التي تقبل لدينا من الأطفال الرضع والصغار.

• تتميز التظاهرات السريرية في متلازمة جوب بحدوث أخماج تنفسية علوية من التهاب أذن وسطي، والتهاب جيوب، والتهاب خشاء (الجدول 3)، ومن أخماج تنفسية سفلية عند معظم المرضى، مثل ذوات الرئة الراجعة

- تطورَ الطفح الوليدي (الجدول 6) لدى 23% من الحالات، أمّا في دراسة Freeman A.F فكانت النسبة 81%، وربما يظهر هذا الاختلاف في النسب بسبب غياب القصة الدقيقة للمرض منذ الولادة، أو عدم السؤال عنها في أثناء الاستجواب السريري، وكذلك الأمر بالنسبة إلى تواتر الأكزيما (38%) والدمامل (54%)، إذ إنّ نسبتهما أعلى في الدراسات العالمية ( الأكزيما والدمامل تحصل في معظم الحالات<sup>2،6</sup>).
- لوحظ وجود انطمار في الأسنان البدئية (الجدول 7) فقط عند طفل واحد (7.7%) والشذوذات الفموية عند 3 أطفال (23%)، وبالمقابل في الدراسة السابقة، كانت نسبة انطمار الأسنان البدئية (72%) ونسبة الشذوذات الفموية (77%)، والسبب في ذلك أن معظم الحالات لدينا كانت قبل عمر السنة من جهة، وربما بسبب عدم الانتباه إلى تلك المعطيات في أثناء فحص الأطفال الأكبر عمراً من جهة أخرى.
- لم يصب أي من مرضانا بكسور عفوية، وكذلك لم تلاحظ السحنة المميزة لمتلازمة جوب في أي حالة، وكذلك الأمر بالنسبة إلى دراسة د. أنجق.
- نلاحظ من (الجدول 8) و(المخطط 1) أن في 38% من الحالات كان مستوى IgE أقل من 1000 وحدة دولية/مل، في 23% من الحالات بين 1000 و2000 وحدة دولية/مل وفي 38.46% من الحالات أكثر من 2000، بينما يذكر في بعض الدراسات العالمية<sup>7</sup> أن مستوى IgE كان أعلى من 2000 وحدة دولية/مل لدى أغلب المرضى، ويدل هذا الاختلاف، على أنه قد تكون هناك حالات أخرى سببت ارتفاع الغلوبولين المناعي E في دراستنا غير متلازمة جوب، مما قد يطرح شكاً في التشخيص، إذ لم نقوم بإجراء الاختبارات الجينية لمعرفة السبب الجزيئي، نظراً إلى عدم توافر تلك الإمكانيات لدينا.
- نسبة الغلوبولينات المناعية كانت طبيعية في معظم حالات دراستنا (الجدول 9)، وهذا يتماشى مع الدراسات العالمية<sup>8،2،1</sup> ودراسة د. أنجق<sup>9</sup>.
- أجريت معايرة مستوى حمضات الدم لسبعة أطفال من أصل 13 طفلاً (المخطط 2)، وكان مرتفعاً في الحالات المستقصاة جميعها، وهذا يتماشى مع الأدب الطبي<sup>6</sup>.
- كان تعداد كريات الدم البيضاء مرتفعاً في معظم الحالات (73%) (المخطط 3)، غالباً بسبب الأحماج المرافقة للمرض، أمّا قلة الكريات البيضاء التي تطورت عند طفلين فقط، فقد تفسر بسبب التنشيط الإنثاني للنقي.
- أكثر عوامل مرضة شيوياً عزّلت من الدم والخراجات (الجدول 10)، هي العنقوديات المذهبة، تليها الزوائف (Pseudomonas)، وسليبات الغرام الأخرى، وهذا يتماشى مع الأدب الطبي<sup>6،2،1</sup>.
- نظراً إلى الطيف الجرثومي المتوقع في اختلاطات متلازمة جوب، استعملت مشاركات مختلفة من المضادات الحيوية لتغطية إيجابيات الغرام، وعلى رأسها العنقوديات المذهبة، وسليبات الغرام (الجدول 11)، حيث استعملت المشاركة بين الأمينوغليكوزيد (الأميكاسين) والأوغمانتين، الكليندامايسين، الكلورامفينيكول، الفانكوميسين أو الجيل الثالث من السيفالوسبورينات، وفي حال عدم الاستجابة، أضيف التارغوسيد والإيمبيينيم، واستعمل الفلوكونازول لعلاج الأحماج الفطرية.
- القصة العائلية كانت إيجابية فقط عند طفلين من أصل 13 طفلاً (المخطط 6)، وهذا قد يدل على أن النمط السائد في بلدنا، ذات الوراثة الجسدية المتنحية.
- حدثت الوفاة من الاختلاطات الجرثومية لمتلازمة جوب عند طفلين من أصل 13 طفلاً (الجدول 10)، ولا توجد في الأدب الطبي معطيات دقيقة غت نسبة الوفيات.

**الاستنتاج:**

لابدَّ من أخذ قصة مفصلة، خاصة فيما يتعلق بوجود  
الطفح الوليدي الأكريمائي ووجود حالات مشابهة في  
العائلة، وإجراء فحص دقيق للفم بحثاً عن انطمار الأسنان  
والشذوذات الفموية الأخرى، والانتباه إلى وجود السحنة  
الخاصة إذا كانت فوق 2000 وحدة دولية/مل، ومن المهم  
جداً نفي الأسباب الأخرى لفرط IgE الدم.

يجب الشك بمتلازمة جوب بكل حالة تترافق فيها الأخماج  
الجيبية الرئوية المتكررة والتظاهرات الجلدية مثل  
الأكزيما والدمامل مع المستويات المرتفعة من IgE،  
متلازمة جوب، بما فيها الاختبارات الجينية.

**References**

1. Rezaei N. Primary Immunodeficiency Diseases, Definition, Diagnosis and Management. Tehran: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008.
2. LaPine TR, Hill HR, Stiehm ER, TePas E. Hyperimmunoglobulin E syndrome. UpToDate. September 28, 2010. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/hyperimmunoglobulin-e-syndrome> . Accessed April 17, 2011.
3. Heimall J, Freeman A, Holland SM. Pathogenesis of hyper IgE syndrome. Clin Rev Allergy Immunol.. Feb 2010 ;38(1):32-38.
4. Paulson ML, Freeman AF, Holland SM. Hyper IgE syndrome: an update on clinical aspects and the role of signal transducer and activator of transcription 3. Curr Opin Allergy Clin Immunol.. Dec 2008 ;8(6):527-533.
5. Freeman AF, Holland SM. The Hyper IgE Syndromes. Immunol Allergy Clin North Am. May 2008;28(2):277-291.
6. Freeman AF, Domingo DL, Holland SM. Hyper IgE (Job's) syndrome: a primary immune deficiency with oral manifestations. Oral Diseases. 2009;15:2-7.
7. Joshi AY, Iyer VN, Boyce TG, Hagan JB, Park MA, Abraham RS. Elevated serum immunoglobulin E (IgE): when to suspect hyper-IgE syndrome-A 10-year pediatric tertiary care center experience. Allergy Asthma Proc. Jan-Feb 2009;30(1):23-27.
8. Jyonouchi H. Hyperimmunoglobulinemia E (Job) Syndrome. eMedicine. Jun 8, 2009. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/886988-overview> . Accessed April 17, 2011.
9. أنجق ع. متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E في الدم مع الأخماج المعادة أو متلازمة جوب. مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية. 2004;20(2):95-112.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2011/3/3.

تاريخ قبوله للنشر 2011/6/16.