

دراسة متلازمة عوز الغلوبولين المناعي A الانتقائي عند الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي

إعداد طالب الدكتوراه

كمال منصور الجاحد*

ومشاركة الأستاذة المساعدة الدكتورة

إلهام حرفوش***

إشراف الأستاذ الدكتور

مجيب ملحم**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يعدُّ عوز IgA الانتقائي من أكثر متلازمات عوز المناعة البدئية التي تصيب الإنسان شيوعاً، وتقدر نسبة انتشاره بنحو 1/100-1/1000 عند العرب، ويكون العوز لا عرضياً عند أغلب المرضى، في حين يتظاهر لدى بعضهم بتطور أحماج تنفسية علوية وسفلية راجعة، أحماج هضمية معوية، التهاب جيوب والتهاب أذن وسطي راجع، كما ترافق المتلازمة في كثير من الأحيان مع الداء الزلاقي، خمج الجيارديا، أمراض تحسسية وبعض الأمراض المناعية الذاتية.

إلقاء الضوء على سريريّات ومخبريات عوز IgA الانتقائي ومقارنتها بالأدب الطبي، دراسة الأعراض والعلامات المرافقة للمرض ونسبة تواترها لدى مرضانا، ودراسة اختلاطات المرض الجرثومية ونسبة تواترها.

مواد البحث وطرقه: أجريت دراسة راجعة في مستشفى الأطفال الجامعي على 16 طفلاً شخص لديهم عوز IgA الانتقائي خلال السنوات العشر الماضية (من عام 2000 حتى أيلول من عام 2010).

النتائج: نسبة الإصابة كانت أعلى لدى الذكور، ترافقت المتلازمة مع الفشل في النمو لدى ثلاثة أرباع المرضى، مع الضخامة الكبدية الطحالية عند الثلث، أمّا من ناحية التظاهرات الخمجية، فكانت ذوات الرئة الراجعة الشكوى المسيطرة لدى أغلب المرضى في (87.5%) من الحالات، تليها الأحماج الهضمية المعوية في (75%) من الحالات، والأحماج البولية عند نصف المرضى، أمّا الداء الزلاقي، فتطور عند ربع المرضى، وهي نسبة أعلى مما يذكر في الأدب الطبي. كان السير السريري للاختلاطات حميداً في معظم الحالات المدروسة، وتراجعت مستويات IgA إلى الطبيعي عند طفل واحد بعمر 11 سنة.

الاستنتاج: لا توجد معلومات في الأدب الطبي عن ترافق عوز IgA الانتقائي مع الضخامة الكبدية والطحالية، والفشل في النمو، والزيادة في نسبة الأحماج البولية، وهذا ما تميّزت فيه دراستنا، لذلك لا بدّ من إجراء دراسات في هذا الموضوع.

كلمات مفتاحية: عوز الغلوبولين المناعي A، عوز IgA، عوز مناعة، عوز IgA الإنتقائي، عوز الغلوبولين المناعي A الانتقائي، IgA الإفرازي.

* قسم الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

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

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

A study of Selective IgA Deficiency syndrome in Damascus University Children's Hospital

Kamal Mansour Aljahed*

Mujeeb Mulhem**

Ilham Harfoush***

Abstract

Background& Objective: Selective IgA deficiency is the most common primary immunodeficiency in humans. Its prevalence ranges from 1 in 100 to 1 in 1000 in among Arab populations. The majority of patients with selective IgA deficiency are asymptomatic. The remaining present with recurrent upper and lower respiratory tract infections, recurrent gastrointestinal infections, otitis media, sinusitis, celiac disease, giardiasis, allergic disorders and some autoimmune diseases.

to highlight the clinical manifestations and laboratory findings of Selective IgA deficiency in our study, and to compare it with medical literature. To study the bacterial complications and their prevalence.

Materials & Methods: A retrospective study was carried out in Damascus University Children's Hospital on sixteen child diagnosed as Selective IgA deficiency, in a period of the last ten years (from 2000 till September 2010).

Results: most cases in our study were among males, failure to thrive was found in 75%, hepatosplenomegaly in one third, the most prominent infectious complications were: recurrent pneumonia (in 87.5% of cases), recurrent GI infections (in 75% of cases) and UTI's in (50%)of cases. On the other hand, the celiac disease was found in (25%) of our patients, which is much higher than described in medical literature. In general, the infectious complications had a good response to antibacterial therapy, and the IgA levels became normal in one patient, when he reached the age of eleven years.

Conclusion: there is no information in medical literature about the association of selective IgA deficiency with hepatomegaly, splenomegaly, failure to thrive and an increased prevalence of urinary tract infections, therefore, it is necessary to conduct researches about this association.

Keywords: immunoglobulin A deficiency, IgA deficiency, immunodeficiency, selective IgA deficiency, SIgAD, selective immunoglobulin A deficiency, secretory IgA.

* student in Pediatric Infectious Diseases, Damascus University, Faculty of Medicine, Children's Hospital.

** Professor of Pediatric Infectious Diseases, Damascus University, Faculty of Medicine, Children's Hospital.

*** Associate professor in Damascus University, Faculty of Medicine, Chief of Laboratory Medicine.

مقدمة:

يعدُّ عوز IgA الانتقائي من أكثر متلازمات نقص المناعة البدئية شيوعاً، إذ تراوح نسبة انتشاره بين 100/1 - 1000/1 عند القوقازيين والسود والعرب^{1,2}، في حين يقل انتشاره في الصين واليابان (19000/1 - 2600/1)^{3,4}. نمطه الوراثي غير معروف حتى الآن، وتذكر بعض المصادر، أن نسبة وراثته العائلية قد تحصل في 20% من الحالات ويصيب الذكور أكثر من الإناث، بحسب بعض الدراسات الحديثة⁵، ويعتقد أنه اضطراب متعدد المنشأ تسببه عدة آليات مرضية، والسبب الجزيئي في معظم الحالات غير معروف، إذ قد يكون لغياب تأثير السيوكينات المتعددة مثل IL-4، IL-6، IL-7 أو IL-10، دور في فشل الخلايا البائية في التمايز إلى الخلايا البلازمية المفترزة لـ IgA.

معظم حالاته لا عرضية، ويمكن تعريفه بأنه عوز معزول في IgA مع قيم طبيعية للغلوبولينات المناعية الأخرى، عند طفل عمره أكثر من أربع سنوات، بعد نفي الأسباب الأخرى لعوز IgA.

يوجد الغلوبولين المناعي A بشكلين، الشكل الموحدوي (monomeric) المصلي والشكل المثنوي (dimeric) الإفرازي، ويتألف من تحت صنفين: IgA1 و IgA2، ويؤدي الشكل الموحدوي منه دوراً مهماً في عملية البلعمة³، بينما يتركز IgA المثنوي الإفرازي في الإفرازات المخاطية في الأنف والرئة، واللحاح، والدمع، وحليب الثدي، ومفرزات السبيل الهضمي والسبيل البولي التناسلي، ويؤدي دوراً مهماً في مناعة الأغشية المخاطية، إذ يمنع الكائنات المجهرية من اختراق سطح الجسم، ويحمي من الأحماج التنفسية والهضمية والبولية التناسلية¹، يستطيع القضاء على الفيروسات، والارتباط مع الذيفانات، والترصص مع الجراثيم ومنعها من الارتباط مع

خلايا الأغشية المخاطية، ويرتبط مع المستضدات الطعامية المتنوعة مانعاً إياها من التسلل إلى الدوران الجهازية^{5,2}. قد يترافق مع عدد من أعواز المناعة الأخرى مثل عوز IgG2، وعدم الاستجابة الانتقائية لعدد السكاريد، ورنح توسع الشعريات ومتلازمة دي جورج (DiGeorge syndrome)، وفي بعض الحالات النادرة، قد يترقى إلى عوز المناعة الشائع المتغير (CVID)⁶.

التظاهرات السريرية:

تكون معظم الحالات لا عرضية (85-90%)، بينما قد تبدأ التظاهرات ند البقية بأي عمر على شكل أحماج جيبيية رئوية متكررة، مثل التهاب الأذن الوسطى، والتهاب الجيوب وذات الرئة، غالباً بسبب الجراثيم المحفوظة (العقديات الرئوية، المستدميات النزلية) التي يمكن أن تسبب أذية في الأعضاء، مثل التوسع القصي⁷، وتزداد نسبة تواتر الاضطرابات المناعية الذاتية، مثل الذئبة الحمامية الجهازية⁸، والداء الرثياني الشبابي⁹، والتهاب الدرقية لهاشيموتو (Hashimoto's thyroiditis)¹⁰، وفقر الدم الوبيل (pernicious anemia)، والوهن العضلي الوبيل (myasthenia gravis)، والبهاق، والتهاب الجلد والعضلات، ومتلازمة شوغرين (Sjögrens syndrome)، وفقر الدم الانحلالي، وقلة الصفائح مجهولة السبب، وأمراض مختلفة في كبيبات الكلية¹¹، والداء السكري من النمط الأول¹².

○ قد يعاني كثير من المرضى من الأحماج المعدية المعوية مثل خمج الجيارديا، وتفيد الدراسات أن الداء الزلاقي يتطور عند 8% من المصابين بعوز IgA الانتقائي¹³. تحصل التفاعلات الأرجية والتأنيبية بنسب أعلى عند المصابين، مثل التحسس الطعامي، والتهاب الملتحمة التحسسي، والتهاب الأنف، والشرة، والتهاب الجلد التأبني والربو، والتفاعلات التأقية التالية لنقل الدم

IgM و IgG، ويجب نفي الأسباب الأخرى لنقص الغاماغلوبولين¹⁴.

التشخيص التفريقي:

لا بد من نفي الأعواز المناعة البدئية الأخرى، مثل نقص الغاماغلوبولين الطفلي العابر، والاضطرابات في وظيفة الأضداد، والعوز المناعي المتغير الشائع، وعوز في تحت أصناف الـ IgG، وبشكل خاص عوز IgG2، ورنح توسع الشعريات (Ataxia telangiectasia)، كذلك لا بد من نفي اضطرابات الغلوبولينات المناعية المحدثة بالأدوية مثل مضادات الاختلاج (فينيتوئين، حمض الفالبروئيك، كاربامازيبين وزونيساميد)، د- بينيسيلامين (D-penicillamine)، أوروثيوغلوكوز (Aurothioglucose)، كابتوبريل، سلفاسالازين، فينكلوفيناك، الذهب والتيروكسين.

المعالجة:

لا توجد معالجة نوعية لعوز IgA الانتقائي، وتعالج الاختلالات الخمجية بحسب ظهورها، ويمكن وضع المريض على تغطية وقائية بالمضادات الحيوية مدة 6 أشهر في حال وجود أخماج راجعة وشديدة.

الإذار:

غالباً ما يدوم عوز IgA الشديد عند الأطفال مدى الحياة، في حين قد يتبدد العوز الجزئي مع الزمن (نصف الحالات من العوز الجزئي تصبح طبيعية بعد مضي 4 سنوات من التشخيص¹⁵، وفي بعض الحالات النادرة قد يتطور عوز المناعة المتغير الشائع (CVID) في مرحلة اليقاعة والبالغة المبكرة.

الدراسة العملية:

أجريت الدراسة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وهو مستشفى تخصصي مرجعي يحوي 435 سريراً،

ومشتقاته، كذلك قد تزداد نسبة الليمفوما وخبثات السبيل الهضمي، ولكن تلك المعطيات غير مثبتة حتى الآن.

التقييم والتشخيص:

○ يجب الشك بعوز IgA الانتقائي في الحالات الآتية:
○ طفل لديه التهاب أذن وسطي راجع، التهاب جيوب و/أو ذات رئة.
○ بالغ مصاب بالتهاب جيوب راجع أو مزمن وأخماج رئوية.
○ مريض بأي عمر مع واحد أو أكثر مما يأتي: داء زلاقي، وأخماج معدية معوية بالجيارديا اللمبية (Giardia lamblia)، وتظاهرات مناعية ذاتية راجعة وغير مفسرة، وقصة عائلية لعوز IgA الانتقائي أو للعوز المناعي المتغير الشائع (CVID)، واستجابة تأقية سابقة لمشتقات الدم.

التقييم المخبري المبدئي: ويعتمد اعتماداً أساسياً على قياس المستويات المصلية لـ IgA، IgG و IgM.

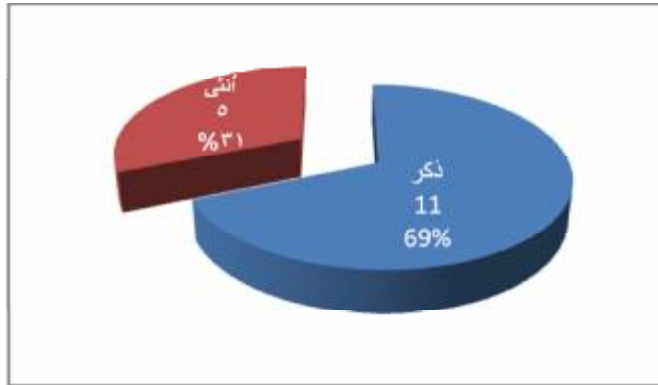
المعايير التشخيصية:

يشخص عوز IgA الانتقائي عندما نجد عوز معزول لـ IgA عند مريض عمره أكثر من 4 سنوات، بعد نفي الأسباب الأخرى لنقص الغاماغلوبولين لديه، ويصنف إلى صنفين بحسب شدة العوز:

○ العوز الشديد/ التشخيص الأكيد: مريض عمره أكثر من 4 سنوات مع قيمة IgA أقل من 7 مغ/دل، ومستويات طبيعية من الـ IgM و IgG، ويجب نفي الأسباب الأخرى لنقص الغاماغلوبولين.

○ العوز الجزئي/ تشخيص محتمل: مريض عمره أكثر من 4 سنوات مع قيمة IgA أكبر من 7 مغ/دل، ولكن أقل من الحد الأدنى من الطبيعي (أقل من انحرافين معياريين من القيمة المناسبة للعمر)، ومستويات طبيعية من الـ

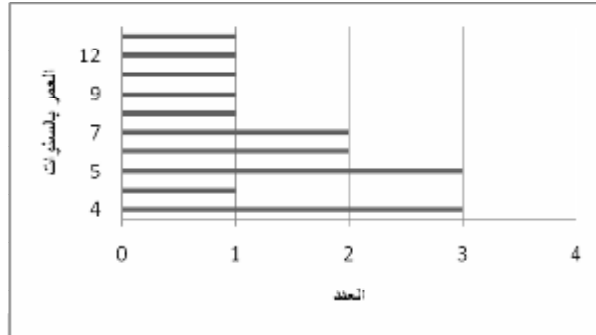
- ويستقبل الأطفال المرضى من المحافظات السورية جميعها.
- هدف البحث:
1. إلقاء الضوء على سريريّات ومخبريات عوز IgA الانتقائي ومقارنتها بالأدب الطبي.
 2. دراسة الأعراض والعلامات المرافقة للمرض ونسبة تواترها لدى مرضانا.
 3. دراسة اختلاطات المرض الجرثومية ونسبة تواترها.
- طريقة الدراسة وموادها:**
1. مرضى الدراسة Study Population: أجريت الدراسة على عينة ضمت 16 طفلاً من الذين شُخص لهم عوز IgA الانتقائي في مستشفى الأطفال الجامعي، واختير المرضى على أساس الموجودات السريرية والاستقصاءات المخبرية الآتية:
 - a. العمر أكبر من 4 سنوات.
 - b. قيم طبيعية للغلوبولينات المناعية الأخرى (IgG, IgM).
- نتائج الدراسة:**
- توزع المصابين بحسب الجنس:



المخطط 1: توزع المصابين بحسب الجنس

أجريت الدراسة على 16 طفلاً مشخصاً لهم عوز IgA الانتقائي، كما يبيّن (المخطط 1)، كانت نسبة الذكور المصابين (69%) أعلى من نسبة الإناث (31%).

العمر عند التشخيص:



المخطط 2: توزيع المصابين بحسب عمر التشخيص

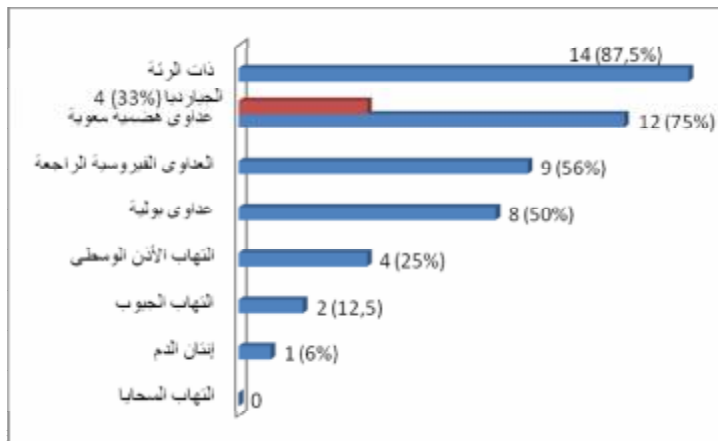
التظاهرات الخمجية المرافقة لعوز IgA الانتقائي: بحسب ما يبيّن (المخطط 3) نجد أن ذات الرئة كانت التظاهرة المسيطرة لدى أغلب المرضى، وقد تطورت لدى 14 مريضاً (87.5%)، تليها الأخماج الهضمية المعوية، وقد تطورت عند 12 مريضاً (75% من الحالات)، 4 أطفال منهم كان لديه خمج الجيارديا (33% من حالات الأخماج الهضمية)، كانت الأخماج الفيروسية المتكررة موجودة لدى 9 مرضى (56%)، والأخماج البولية لدى نصف المرضى (50%)، والتهاب الأذن الوسطى الراجع لدى 4 مرضى (25%)، كما وجد التهاب الجيوب في حالتين، حالة واحدة من إنتان الدم، ولم يتطور التهاب السحايا ولا في أي حالة.

توزع الأطفال بحسب عمر التشخيص في دراستنا كما يأتي: 3 أطفال شُخص لهم المرض بعمر 4 سنوات، طفل واحد بعمر 4.5 سنة، 3 أطفال بعمر 5 سنوات، طفلان بعمر 6 وطفلان بعمر 7 سنوات، و5 أطفال شُخصوا بين عمر 8 و13 سنة (المخطط 2)، وكان متوسط العمر عند التشخيص 6.9 سنة.

كانت القيمة المتوسطة لمستوى IgA في دراستنا عند التشخيص 1.74 مغ/دل

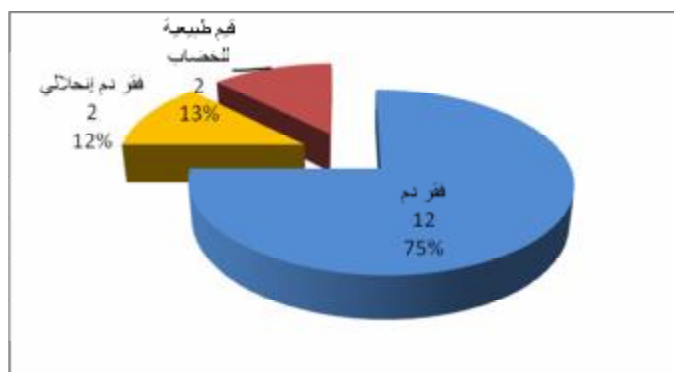
دراسة التظاهرات السريرية:

كانت الضخامة الكبدية والطحالية موجودة عند 5 أطفال (31% من الحالات)، ووجد فشل النمو عند 12 طفلاً (75% من الحالات).



المخطط 3: التظاهرات الخمجية لعوز IgA الانتقائي

فقر الدم المرافق:



المخطط 4: نسبة فقر الدم وفقر الدم الانحلالي

كما هو موضح في (المخطط 4)، نجد أن طفلين فقط (الجدول 1) أن الداء الزلاقي كان موجوداً لدى 4 مرضى (25% من الحالات)، والاضطرابات التحسسية لدى 3 مرضى (18.7%)، ووجدت حالات فردية من فرقرية قلة الصفيحات مجهولة السبب والذئبة الحمامية الجهازية، كما تطور ابيضاضُ الدَّم اللِّمَفَوِيَّ الحَادَّ في حالة واحدة، وتطور في حالة واحدة أيضاً العوز المناعي المتغير الشائع، في حين لم نلاحظ حالات من الداء الرثياني الشبابي، والتهاب الدرقية والبهاق.

فقر الدم (المخطط 4)، نجد أن طفلين فقط (13% من الحالات) من أصل 16 طفلاً، كانت لديهم قيم طبيعية من الخضاب، وشخص فقر الدم الانحلالي في حالتين (13%)، أمّا الحالات المتبقية، وهي 12 حالة (75%)، فترافقت مع وجود فقر دم لا نوعي. بعض الاضطرابات ذات المنشأ المناعي أو المناعي الذاتي التي رافقت عوز IgA الانتقائي:

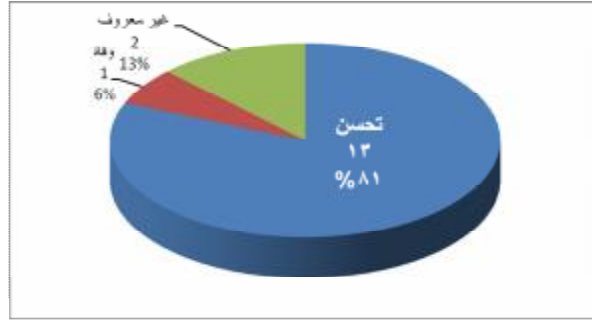
الجدول 1: الاضطرابات ذات المنشأ المناعي أو المناعي الذاتي المرافقة.

| المرضى | العدد | النسبة |
|----------------------------------|---------|--------|
| فرقرية قلة الصفيحات مجهولة السبب | 1 | 6% |
| داء رثياني شبابي | 0 | 0% |
| الذئبة الحمامية الجهازية | 1 | 6% |
| التهاب الدرقية | 0 | 0% |
| البهاق | 0 | 0% |
| التحسس | 3 | 18,7% |
| خبثات | 1 (ALL) | 6% |
| الداء الزلاقي | 4 | 25% |
| ترافق مع CVID | 1 | 6% |

الإندار والمتابعة:

القصة العائلية:

كانت إيجابية فقط في حالة واحدة (6%)، وسلبية لدى 13 مريضاً (81%)، وحدثت الوفاة في حالة واحدة (6)، ولم تتوافر لدينا معلومات عن حالتين (المخطط 5).



المخطط 5: الإنذار والمتابعة

المناقشة:

الدراسات إلى حالات يترافق فيها فقر الدم الانحلالي مع المتلازمة⁵.

كان الداء الزلاقي (الجدول 1) موجوداً لدى 4 أطفال (25%) في دراستنا، في حين يذكر في الأدب الطبي، أنه يوجد لدى 8% من الأطفال المصابين بعوز IgA الانتقائي¹³.

تدل القيمة الوسطى لمستوى IgA المصلي في دراستنا (1.74 مغ/دل) على العوز الشديد، مما قد يكون السبب وراء وجود التظاهرات الخمجية التنفسية والهضمية المعوية، علماً أنه تشير بعض المصادر إلى أن المستويات المصلية من IgA لا علاقة لها بشدة التظاهرات السريرية¹⁶.

فقط طفل واحد من أصل 16 طفل كانت لديه قصة عائلية مماثلة، وهذا يتماشى مع الأدب الطبي، إذ إن نسبة وراثته العائلية قد تحصل في 20% من الحالات. حصل تحسن في الأعراض السريرية عند 13 طفلاً من أصل 16 (المخطط 5)، من بينهم طفل واحد رجعت مستويات IgA إلى الطبيعي بعمر 11 سنة، حصلت الوفاة عند طفل واحد، ولا توجد معلومات عن طفلين.

الاستنتاج:

تصيب متلازمة عوز IgA الانتقائي الذكور أكثر من الإناث، ويمكن أن تشخص بأي عمر بعد 4 سنوات، كما ترافقت مع فشل النمو لدى ثلاثة أرباع المرضى، ومع الضخامة الكبدية الطحالية لدى ثلث المرضى ومع

تشير الدراسات العالمية، أن عوز IgA الانتقائي يصيب الذكور أكثر من الإناث⁵، وهذا أيضاً ما لاحظناه في دراستنا (المخطط 1)، وكانت معظم الحالات دون عمر 8 سنوات (المخطط 2)، علماً أنه يمكن أن يشخص هذا المرض بأي عمر بعد عمر 4 سنوات⁵. تطورت الضخامة الكبدية الطحالية عند 5 أطفال (31%)، في حين وجد فشل النمو عند 12 طفلاً (75% من الحالات)، وقد يكون السبب في ذلك الأخماج الراجعة التي كانت تصيب أولئك الأطفال، ومن الجدير بالذكر، أنه لا يوجد في الأدب الطبي ما يشير إلى تطور الضخامة الكبدية الطحالية لدى المصابين، ولا تطور فشل النمو، وتلك كانت إحدى ملاحظات دراستنا.

أمّا بالنسبة إلى التظاهرات الخمجية، فكانت ذوات الرئة الراجعة، والأخماج الهضمية والأخماج الفيروسية المتكررة، هي الشكوى المسيطرة لدى أغلب المرضى، مما استدعى قبولهم بالمشفى، وهذا يتماشى أيضاً مع معطيات الأدب الطبي⁴. ومن الملاحظات الأخرى لدراستنا، أن الأخماج البولية تطورت عند نصف المرضى (المخطط 3)، في حين لا يذكر في الأدب الطبي أن عوز IgA الانتقائي يسبب أخماجاً بولية متكررة.

لوحظ وجود فقر الدم (المخطط 4) عند 12 طفلاً (75%)، وفقر الدم الانحلالي عند طفلين (12%)، وتشير

الأخماج البولية لدى نصف المرضى، وهذا قد يكون موضوعاً لإجراء دراسات أخرى. وداء رثياني شبابي أو الذئبة الحمامية الجهازية. لا بد من نفي العوز المناعي، وبشكل خاص عوز IgA الانتقائي (الذي يعدُّ من أكثر أعواز المناعة البديئية شيوعاً) عند كل طفل لديه مستويات منخفضة من IgA مترافقة مع ذوات الرئة المتكررة، أو سير شديد غير طبيعي لذات الرئة، وأخماج هضمية معوية راجعة، وبشكل خاص خمج الجيارديا، وأخماج بولية راجعة، والتهابات أذن وسطى وجيوب متكررة، وفقر الدم، وبشكل خاص فقر الدم

References

1. Johansen FE, Braathen R, Brandtzaeg P. Role of J chain in secretory immunoglobulin formation. *Scand J Immunol.* Sep 2000;52(3):240-248.
2. Al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia. *J Clin Immunol.* Sep 1998 ;18(5):368-371.
3. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol.* Jan 2008 ;1(1):11-22.
4. Stiehm ER. The four most common pediatric immunodeficiencies. *J Immunotoxicol.* Apr 2008;5(2):227-234.
5. Bascom R, Dolina MY. Immunoglobulin A Deficiency. *eMedicine.* Sep 29, 2009. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/136580-overview> . Accessed April 23, 2011.
6. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet.* Aug 2005 ;37(8):829-834.
7. Gomez-Carrasco JA, Barrera-Gomez MJ, Garcia-Mourino V, de Mon AM, de Frias GE. Selective and partial IgA deficiency in an adolescent male with bronchiectasis. *Allergol Immunopathol (Madr).* Nov-Dec 1994 ;22(6):261-263.
8. Rankin EC, Isenberg DA. IgA deficiency and SLE: prevalence in a clinic population and a review of the literature. *Lupus.* 1997;6(4):390-394.
9. Pelkonen P, Savilahti E, Makela AL. Persistent and transient IgA deficiency in juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983;12(3):273-279.
10. Mano T, Kawakubo A, Yamamoto M. Isolated IgA deficiency accompanied by autoimmune thyroid disease. *Intern Med.* Oct 1992 ;31(10):1201-1203.
11. Kawasaki Y, Suzuki J, Onishi N, Takahashi A, Isome M, Suzuki H. IgA deficiency and membranous glomerulonephritis presenting as nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* May 2005 ;20(5):662-664.
12. Liblau RS, Caillat-Zucman S, Fischer AM, Bach JF, Boitard v. The prevalence of selective IgA deficiency in type 1 diabetes mellitus. *APMIS.* Aug 1992 ;100(8):709-712.
13. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafa V, Ugazio AG, Plebani J. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Oct 1996 ;77(4):333-336.
14. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999;93:190.
15. Plebani A, Ugazio AG, Monafa V, Burgio GR. Clinical heterogeneity and reversibility of selective immunoglobulin A deficiency in 80 children. *Lancet.* Apr 1986 ;12(1):829-831.
16. Rezai N. Primary Immunodeficiency Diseases, Definition, Diagnosis and Management. Tehran: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008.

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

تاريخ قبوله للنشر 2011/6/16.