

نقص الغلوبولين المناعي IgG4 في الربو عند الأطفال

مأمون حكيم*

الملخص

المقدمة: يعدُّ الربو أهم الأمراض المزمنة عند الأطفال، وهو في ازدياد ويشكل مشكلة صحية عامة تتطلب البحث عن العوامل التي تزيد نسبة الحدوث وشدة النوب، ومن هذه العوامل نقص IgG4. ولذلك كان هدف الدراسة معرفة تأثير نقص IgG4 في شدة وتطور الربو عند الأطفال.

المواد والطرائق: دراسة مستقبلية باستخدام طريقة حالة - شاهد عند 43 طفلاً ربوياً لديهم نقص IgG4 في مركز الربو التابع لمستشفى تروسو الجامعي في مدينة باريس. قُسمت مجموعة الدراسة إلى مجموعتين ربو تحسسي وربو غير تحسسي، ثم درس تطور الربو في كل منهما مدة تراوحت بين 18-24 شهراً ثم أُجريت المقارنة مع مجموعة الشاهد، واستخدم اختبار كأي تربيع لتقييم دلالة أية فروقات.

النتائج: بينت الدراسة أنه في مجموعة نقص IgG4 كانت نسبة الربو التحسسي أقل من مجموعة الشاهد مع فارق إحصائي ذي دلالة ($P < 0.05$)، وأن نسبة التطور غير المناسب للربو التحسسي وغير التحسسي أعلى من مجموعة الشاهد.

الاستنتاج: أظهرت الدراسة أن نقص IgG4 في الربو عند الأطفال مؤشر إنذار سيئ لتطور الربو التحسسي وغير التحسسي، ويمكن أن يكون له دور مسيِّب في إمرضية الربو. ويمكن للمعالجة المعوضة بالغاغلوبولين تحسين الإنذار.

الكلمات المفتاحية: ربو، طفل، IgG4، إنذار، غاماغلوبولين.

* مدرس - قسم الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة تشرين.

IgG4 Deficiency in Childhood Asthma

Ma'amoun Hakim*

Abstract

Introduction: Asthma is the most common chronic disease in childhood, the incidence progresses and constitutes a public health problem which needs the research of factors that increase the incidence and severity of crisis, and among these factors IgG4 deficiency. Therefore the objective of the study is to know the effect of IgG4 deficiency on severity and evolution of asthma in children.

Subjects and methods: A prospective, case – control study of 43 asthmatic Children with IgG4 deficiency were attending the childhood asthma centre at Trousseau University hospital in Paris. Children of study and control group were divided in to 2 subgroups, allergic and non-allergic asthma, then monitoring the evolution of asthma for 18 – 24 months.

The study group was compared with control group and the χ^2 test was used to assess the significance of any differences.

Results: The percentage of allergic asthma was lower in IgG4 deficiency group than control group ($P < 0.05$), and the percentage of unfavorable evolution of allergic and non-allergic asthma was higher than control group.

Conclusion: The study demonstrates that IgG4 deficiency in childhood asthma is an indicator of bad prognosis in allergic and non-allergic asthma, and may have a role in the pathogenesis of the disease and improvement of asthma after immunoglobulin replacement therapy.

Key words: asthma, child, IgG4, prognosis, gamma globulin.

* Ass. Prof. Department of Pediatrics Faculty of Medicine, Teshreen University, Lattakia.

المقدمة:

يعدُّ الربو أهم الأمراض المزمنة على مستوى العالم، وتختلف نسبة الحدوث حسب الشعوب وقد زادت النسبة في العشرين سنة الأخيرة في معظم البلدان خاصة عند الأطفال، ويشكل حالياً مشكلة حقيقية للصحة العامة تتطلب إيجاد حلول إجمالية والبحث عن العوامل التي تزيد نسبة الحدوث وشدة النوب، ومن هذه العوامل الغلوبولينات المناعية IgG، إذ وجد أنّ نقص الغاماغلوبولين في دم مرضى الربو يترافق بشدة مع استعمال الكورتيكوزون بالطريق العام للسيطرة على الربو^[1].

عرف الدور الإيجابي للغلوبولين المناعي IgG4 أولاً من قدرته على تثبيط التحسس الجلدي المنفعل لدى الفرد، ومن تثبيط تحرير الهيستامين بواسطة التنبية المعتمد على الغلوبولين المناعي IgE في المختبر، ثم أثبت أنّ لدى المتحسسين لغير الطلع مع قيم عالية من IgG4 أعراضاً بسيطة مقارنة بمن لديهم قيم منخفضة، وأثبت ذلك أيضاً عند مرضى التهاب الجلد التأتبي.

يرتفع IgG4 النوعي عند المرضى الذين خضعوا للعلاج المناعي لإزالة التحسس بنجاح، ويمكن للـ IgG4 الساري في الدم أن يتحد مع المؤرج ويعمل مثل مضادات الأجسام المحاصرة مما يؤدي إلى عدم تثبيت المؤرج على IgE الموجود على جدار خلايا الأسسات والخلايا السميئة^[7].

يترافق نقص IgG4 المعزول مع خلل في دفاع الجهاز التنفسي، ويمكن أن يكون له في المخاطية دور فيزيولوجي في الوقاية من الخمج، وقد يترافق مع الربو والحساسية^[2].

يمكن لنقص IgG4 أن يكون وحيداً أو مترافقاً مع نقص IgG2 أو نقص IgA وأن يؤدي إلى اخماج تنفسية متكررة وتوسع قصبات^[3]. وقد ذكر نقص IgG4 مترافقاً مع أمراض أخرى مثل رنج توسع الشعيرات، وداء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن، ونقص هرمون النمو، والتهاب الكولون التحسسي ومتلازمة داون^[4,5,6].

هدف الدراسة:

إنّ دور ال IgG خاصة IgG4 في التحسس والربو عند الأطفال كان موضع بحوث ومقالات كثيرة [10:9:8:7:6]. إنّ الدور الإيجابي الأساسي لل IgG4 يكمن في اتحاده مع المؤرّج ومن ثمّ تثبيط ثبوته على IgE لخلايا الأسسة والخلايا السمينية، ويشبه بذلك عمل الأضداد المحاصرة [7]. ولذلك كان هدف الدراسة معرفة تأثير نقص ال IgG4 في شدة وتطور الربو عند الأطفال وإمكانية تنبؤه عن الإنذار.

العينة والطرائق:

دراسة مستقبلية لتطور الربو عند 43 طفلاً يعانون من الربو تتراوح أعمارهم بين 3 - 14 سنة لديهم نقص في الغلوبولين المناعي IgG4 في مركز الربو التابع لمشفى تروسو الجامعي في مدينة باريس، لمعرفة مدى تأثير هذا النقص في تطور الربو لديهم.

في هذه الدراسة عدّت قيمة IgG4 ناقصة إذا كانت أقل من 0.02 غ / ل [8]، وكانت مدة مراقبة تطور الربو عند الأطفال بين 18-24 شهراً، وقد قيّمت شدة الربو حسب إجماع المجموعة العالمية للربو عند الأطفال [9] ربو بسيط، متوسط وشديد وذلك بالاعتماد على تواتر الأعراض وإزمانها وشدتها، فضلاً عن وظائف الرئة، ثم وضع الأطفال على العلاج المناسب لشدة الربو.

شملت خطة مراقبة تطور الربو زيارة لمركز الربو كل 3 شهور، وتقييم الأعراض وشدتها، وتكرّر النوب، واستخدام أدوية النوبة الحادة، واستخدام الكورتيكوزون بالطريق العام، ومعدل الجريان الزفيرى الأقصى، ووظائف الرئة.

استبعد من هذه الدراسة الأطفال المصابون بأمراض تؤثر في شدة الربو: سوابق تنفسية في مرحلة الوليد، ونقص واحد- ألفا- تريپسين، وعسرة حركة الأهداب البدئي، والأمراض القصبية الرئوية المزمنة السادة.

قُسم أطفال الدراسة إلى مجموعتين: ربو تحسسي وربو غير تحسسي، وذلك بالاعتماد على السوابق الشخصية والعائلية للتأثبات وارتفاع IgE الكلي واختبار التحسس الجلدي، ثم دراسة تطور الربو في كل مجموعة (مناسب، ثابت، غير مناسب). يكون التطور مناسباً عندما تتحسن الأعراض وينتقل المريض إلى درجة أفضل بفضل المعالجة المناسبة لشدة الربو، أما التطور الثابت فهو بقاء الأعراض ودرجة المرض كما هي رغم المعالجة المناسبة، أما التطور غير المناسب (سيئ) فهو تفاقم الأعراض ودرجة المرض على الرغم من المعالجة المناسبة.

تألفت مجموعة الشاهد من أطفال مصابين بالربو، أعمارهم متقاربة مع مجموعة الدراسة ولا يوجد لديهم نقص في الغلوبولين المناعي IgG4. تمت مقارنة مجموعة الدراسة بمجموعة الشاهد وذلك بمفاضلة نسبة الربو التحسسي في كلتا المجموعتين ومقارنة التطور السيئ للربو عند أطفال كلتا المجموعتين والمعالجين حسب شدة الربو بالاستناد للتوصيات العالمية [9]. واستخدم اختبار كاي تربيع لتقييم دلالة الفروقات، وُعِدَّ الاحتمال أقل من 0.05 ذا دلالة.

النتائج:

كان عدد مرضى الدراسة 43 منهم 25 ذكراً بنسبة 58% و 18 أنثى بنسبة 42%، ونسبة الذكور للإناث 1.4. يبين جدول (1) توزيع المرضى حسب الفئات العمرية.

العمر	6-3 سنة	أكثر من 6-9	أكثر من 9-14
عدد الحالات	43/18	43/17	43/8
	(%42)	(%39)	(%19)

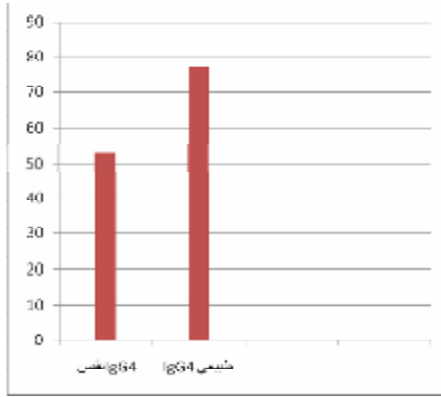
جدول (1) توزيع المرضى حسب الفئات العمرية

بلغ عدد الحالات التي كان فيها نقص IgG4 متشاركاً مع نقص في أحد الغلوبولينات المناعية الأخرى 12 حالة موزعة كما يأتي: نقص IgA 7 حالات، نقص IgG2 حالتان، نقص IgG1 حالة واحدة، نقص IgG3 حالة واحدة.

بينت الدراسة أنّ نسبة الربو التحسسي بمجموعة نقص الغلوبولين المناعي IgG4 53%، وهي أقل من مجموعة الشاهد 77% مع فارق إحصائي ذي دلالة ($P < 0.05$).
جدول (2) مخطط (1)

IgG4 طبيعي	نقص IgG4	
43/33	43/23	الربو التحسسي
77%	53%	

جدول (2) نسبة الربو التحسسي مع نقص IgG4 أو من دونه

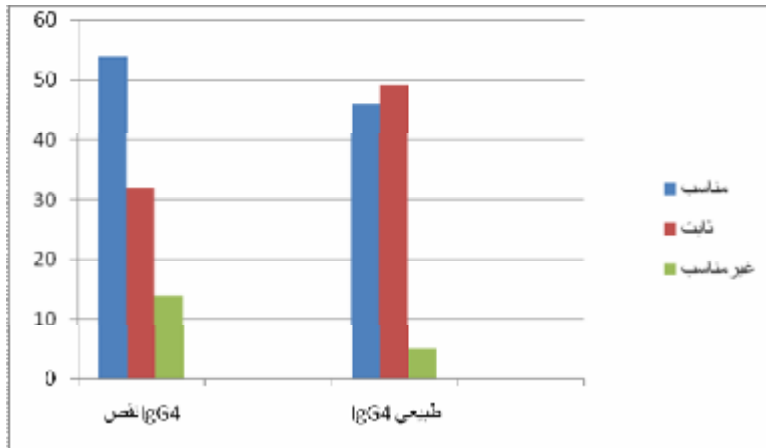


مخطط (1) نسبة الربو التحسسي مع نقص IgG4 أو من دونه

عند مقارنة تطور الربو في المجموعتين تبين أنّ نسبة التطور غير المناسب في مجموعة نقص IgG4 هي 14%، وكانت في مجموعة الشاهد 5%. ولم نستطع حساب الفارق إحصائياً بسبب قلة عدد المرضى في المجموعتين. جدول (3) مخطط (2).

التطور	مناسب	ثابت	غير مناسب
نقص IgG4	43/23 54%	43/14 32%	43/6 14%
IgG4 طبيعي	43/20 46%	43/21 49%	43/2 5%

جدول (3) توزيع المرضى ومجموعة الشاهد حسب تطور الربو

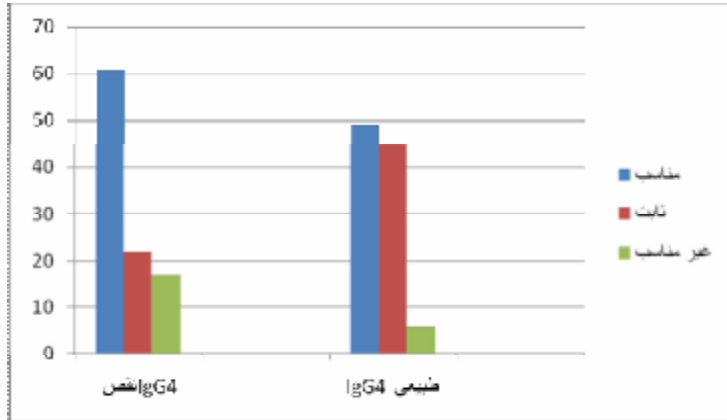


مخطط (2) توزيع المرضى ومجموعة الشاهد حسب تطور الربو

كانت نسبة تطور الربو نحو الأسوأ أعلى في مجموعة الربو التحسسي مقارنة بمجموعة الشاهد 17% و 6% على التوالي. جدول (4) ومخطط (3).

التطور	مناسب	ثابت	غير مناسب
نقص IgG4	23/14 61%	23/5 22%	23/4 17%
IgG4 طبيعي	33/16 49%	33/15 45%	33/2 6%

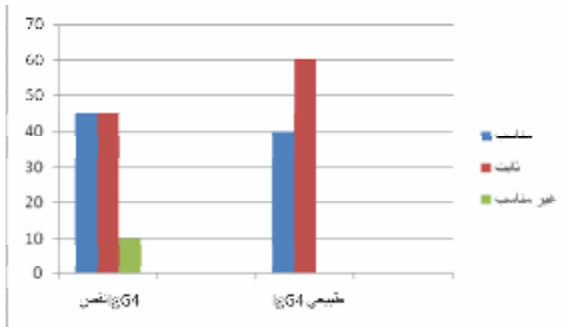
جدول (4) توزيع المرضى حسب التطور في الربو التحسسي مع نقص IgG4 أو من دونه



مخطط (3) توزع المرضى حسب التطور في الربو التحسسي مع نقص IgG4 أو من دونه وكانت نسبة تطور الربو نحو الأسوأ لمرضى مجموعة الربو غير التحسسي أعلى في حال نقص IgG4 مقارنة بالشاهد 10% و 0% على التوالي. جدول (5) ومخطط (4).

التطور	مناسب	ثابت	غير مناسب
نقص IgG4	20/9 %45	20/9 %45	20/2 %10
IgG4 طبيعي	10/4 %40	10/6 %60	10/0 %0

جدول (5) توزع مرضى الربو غير التحسسي حسب التطور مع نقص IgG4 أو من دونه



مخطط (4) توزع مرضى الربو غير التحسسي حسب التطور مع نقص IgG4 أو من دونه

المناقشة:

أظهرت الدراسة أنّ نسبة التطور نحو الأسوأ (غير المناسب) في الربو التحسسي وغير التحسسي أعلى عند الأطفال مع نقص IgG4 مقارنة بمجموعة الشاهد، إذ كان في مجموعة المرضى 6 أطفال ربو شديد معتمد على الكورتيكوزون بالطريق العام بعد فشل كل المعالجات التقليدية بما فيها الستيروئيدات الإنشاقية مقابل طفلين في مجموعة الشاهد، لذلك يمكننا القول: إنّ وجود هذا النقص يعدّ عامل إنذار سيئاً في الربو التحسسي وغير التحسسي عند الأطفال.

إنّ الدور السيئ لنقص IgG4 في الربو يمكن أن يفسر بتعرض هؤلاء المرضى لأخماج تنفسية علوية وسفلية مما يساعد في حدوث فرط الاستثارة القصيبية [11]. وفي دراسة Richard Page ومساعدويه [11] التي أجريت لدى أطفال عندهم ربو شديد معتمد على الستيروئيدات ونقص في إحدى تحت زمر الغلوبولينات المناعية، حيث عولج هؤلاء الأطفال بجرعات متكررة من الغاماغلوبولين الوريدي (200-400 ملغ/كغ جرعة تحميل ثم 100-300 ملغ/كغ كل 4 أسابيع) مما أدى إلى تحسن أعراض الربو لديهم، إذ نقصت نسبة الأخماج وشدة الربو وذلك بتحسين الحالة السريرية، وخفض الأدوية اللازمة لمعالجة الربو، وتحسن وظائف الرئة، وانخفاض عدد مرات الاستشفاء والغياب عن المدرسة. ويمكن أن تفسر آلية هذا التحسن بأن الأخماج المتكررة للطرق الهوائية تساعد على استمرار الالتهاب القصبي وفرط الإستثارة القصيبية وتخفيض عتبة حساسية مستقبلات المبهم في الشجرة القصيبية.

وفي دراسة Ayres تبين أنّ وجود نقص في المناعة الخلطية (نقص تحت زمر IgG4) يرتبط بشدة الربو وإنّ إعطاء الغلوبولين المناعي البديل في الربو الشديد يمكن أن يكون مناسباً في هذه الحالات [12].

بينت الدراسة أنّ نسبة الربو التحسسي في مجموعة نقص IgG4 أقل من مجموعة الشاهد مع ($P > 0.05$)، مما يدل أن هذا النقص يمكن أن يكون له دور مسبب في

إمراضية الربو، وهذا ما خلص إليه Loftus و Thomas في دراستيهما [10، 13] حيث وجد Loftus أن الاختبار الجلدي السلبي وقيم IgE الطبيعية أكثر شيوعاً في مجموعة الأطفال الربويين مع نقص في الغلوبولينات المناعية، وهو ما يتوافق مع دراستنا. إنَّ الدور الإيجابي الأساسي للغلوبولين المناعي IgG4 يكمن في اتحاده مع المؤرج ومن ثمَّ تثبيط ثبوته على الخلايا الأسسة والخلايا السمينية، ويشبه بذلك عمل مضادات الأجسام المحاصرة [7].

وقد تبين من دراسة Luoviksson ومساعديه [14] أنَّ المظاهر السريرية للتحسس يمكن أن تتأثر بنسبة نضوج المكونات المناعية التي تثبط عملية التحسس، إذُ وجد أنَّ الأطفال الذين عندهم إيجابية في الاختبار الجلدي يكون في مصلمهم نسب منخفضة من IgA و IgG4.

الاستنتاج والتوصيات:

ننصح بإجراء معايرة الغلوبولينات المناعية وتحت زمرها خاصة IgG4 في الربو الشديد المعتمد على الكورتيزون بالطريق العام. وفي حال وجود نقص IgG4 يمكن إعطاء الغاما غلوبولين الوريدي للسيطرة على الربو لتجنب الآثار الجانبية للستيرويدات القشرية على المدى البعيد.

References

1. Daniel L et al. Hypogammaglobulinemia in asthmatic patients, *Annals of Allergy* 1992 June, volume 68: 472-81
2. Moss RB et al. Deficiency of IgG4 in children: association of isolated IgG4 deficiency with recurrent respiratory tract infection, *J Pediatr* 1992 Jan, 120 (1): 16-21
3. Heiner DC et al. Deficiency of IgG4: a disorder associated with frequent infections and bronchiectasis that may be familial. *Clin Rev Allergy* 1983; 1: 259
4. Kalfa VC et al. The syndrome of chronic mucocutaneous candidiasis with selective antibody deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 Feb; 90(2): 259- 64
5. Ojuawo A et al. Serum immunoglobulin and IgG subclasses in children with allergic colitis. *Afr J Med* 1998 Jul-sep; 17(3): 206-9
6. Anneren G et al. Abnormal serum IgG subclass pattern in children with Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1992 May; 67(5): 628-31
7. Leynadier F et al. Anticorps bloquants et désensibilisation aux pneumallergènes. *Sem. Hop. Paris* 1992, 68: 467-74.
8. Debre M et al. Aspects cliniques des déficits primitifs en sous-classes d'IgG – *J.P.P.* 1993: 169-75
9. International Pediatric Consensus Group: Asthma : a follow-up statement from an international consensus group, *Archives of Disease in Childhood*, 1992, 67 : 248
10. Loftus BG et al. IgG subclass deficiency in asthma, *Archives of Disease in Childhood*, 1988, 63, 1434-37
11. Page R et al. Asthma and selective immunoglobulin subclass deficiency : improvement of asthma after immunoglobulin replacement therapy, *The Journal of Pediatrics*, Jan 1988: 127-31
12. Ayres et al. Low IgG subclass levels in brittle asthma and in patients with exacerbations of asthma associated with respiratory infection, *Respiratory Medicine*, volume 91, issue 8, sep 1997: 464-69
13. Thomas F et al. IgG subclasses in non-allergic children with chronic chest symptoms, *The Journal of Pediatrics*, volume 105, issue 6, Dec 1984: 896-900
14. Luoviksson BR et al. Allergic diseases and asthma in relation to serum immunoglobulin, *Clinical and Experimental Allergy*, volume 35, issue 1, Jan 2005: 64-9

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2008/12/18.

تاريخ قبوله للنشر: 2009/12/31.