الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جـــــامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسـم طب الأطفال

نتائج المعالجة بالغلوبولين المناعي الوريدي في متلازمة فرط IgE

رسالة مُقدَّمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال

إعداد طالب الدراسات العليا
علي ابراهيم مصطفى

المشرف
الدكتورة: غروب محسن الخير
المدرسة الدكتورة في شعبة أمراض المناعة عند الأطفال
– قسم طب الأطفال في كلية الطب البشري
– جامعة دمشق

1446 هـ/2024 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة Approval

نُوقِشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان (نتائج المعالجة بالغلوبولين المناعي الوريدي في متلازمة فرط IgE) في جلسة علنية يوم الأحد بتاريخ 29/كانون الأول/2024 م الساعة العاشرة والنصف صباحاً في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق / القاعة الخارجية، وبعد الاطلاع على النسخة المُعدِّلة المُقدَّمة من قبل طالب الدراسات العليا: **علي إبراهيم مصطفى** تبيَّن أنه تمَّ التقيد بالملاحظات كلها، وأُجرِيَت التصويبات المطلوبة كلها، **وأُجِيزَت من قبل أعضاء لجنة التحكيم الآتية أسماؤهم:**

الدكتورة غروب محسن الخير: المدرسة الدكتورة في شعبة أمراض المناعة عند الأطفال، قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً مشرفاً.

الاسم: م.د. غروب محسن الخير

الدكتور عصام أنجق: الأستاذ الدكتور في شعبة الأمراض الإنتانية، قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم: أ.د. عصام أنجق

الدكتورة فيحاء أبو فخر: المدرسة الدكتورة في قسم الطب المخبري، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم: م.د. فيحاء أبو فخر

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من أثر نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اُقتبس من عمل علمي آخر أو أُنجِزَ للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها .

الاسم والتوقيع:

علي إبراهيم مصطفى

شهادة المشرف

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قام به المُرشَّح **علي إبراهيم مصطفى** تحت إشراف المدرسة الدكتورة **غروب محسن الخير** جامعة دمشق- كلية الطب البشري – قسم طب الأطفال – شعبة أمراض المناعة عند الأطفال ، وأية مراجع أخرى بُجِنَّت في الرسائل مُوثّقة في النص.

المشرف

المدرسة الدكتورة غروب محسن الخير

شكر وتقدير Acknowledgment

المدرسة الدكتورة غروب محسن الخير

المشرف على هذا البحث، الأستاذة المتميزة و صاحبة الفضل الكبير، التي أعطتني من وقتها وعلمها كثيراً، ولم تبخل بأي معلومة أو ملاحظة، لها مني كل التقدير والحب، والشكر الخالص لإشرافها على هذا البحث، مع تمنياتي لها بدوام الصحة والعافية.

الأستاذ الدكتور عصام أنجق

الذي تُفضَّل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث، وقدم نصائحه وملاحظاته بكامل المحبة والدعم، ولم يبخل بمساعدة أو معلومة، لك مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

المدرسة الدكتورة فيحاء أبو فخر

التي شرفتني بالمشاركة في لجنة الحكم، وما قدمته من ملاحظات ونصائح لكِ مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

فهرس المحتويات Table of Contents

القسم	الصفحة
الجزء التمهيدي	1
1- المقدمة	1
2- المشكلة البحثية	2
3- تساؤلات البحث	2
4- فرضيات البحث	2
5- مسلمات البحث	3
6- هدف البحث	3
7- أهمية البحث	3
8- حدود البحث	3
9- مناهج البحث وأدواته	3
10- الدراسات المرجعية	5
11- مكونات البحث	6
الجزء الأول: القسم النظري	8
الفصل الأول: متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E Hyperimmunoglobulin E Syndrome (HIES)	9
1-1- تمهيد	9
1-2- علم الأوبئة Epidemiolog	10
1-2-1- التواتر Frequency	10
1-2-2- مُعدَّلات الوفيات/المراضة Mortality/Morbidity	10
1-2-3- العرق Race	11
1-2-4- الجنس Sex	11
1-2-5-العمر Age	11
1-3- الوراثة ومتلازمة فرط IgE	12
1-4- الإمراضية Pathogenesis	14
1-4-1- عيوب انجذاب العدلات Neutrophil chemotactic defects	17

1-4-2- عيوب الخلايا التائية T cell defects	17
1-4-3- عيوب الخلايا البائية وتنظيم IgE غير الطبيعي B cell defects and abnormal IgE regulation	18
1-5- التظاهرات السريرية Clinical Manifestations	18
1-5-1- التظاهرات الجلدية Skin manifestations	19
1-5-2- إنتانات الجيوب الأنفية الرئوية وإنتانات أخرى Sinopulmonary and other infections	22
1-5-3- ملامح الوجه Facial features	24
1-5-4- تشوهات الهيكل العظمي Skeletal abnormalities	27
1-5-5- زيادة خطر الإصابة بالأورام الخبيثة Increased risk of malignancies	28
1-5-6- تشوهات عصبية Neurological abnormalities	29
1-5-7- تشوهات الأوعية الدموية Vascular abnormalities	29
1-6- النتائج المختبرية Laboratory Findings	30
1-6-1- ارتفاع مستويات IgE في المصل Elevated serum IgE levels	30
1-6-2- ارتفاع تعداد الحمضات Elevated eosinophil counts	31
1-6-3- نتائج أخرى Other findings	31
1-7- التشخيص Diagnosis	32
1-8- تدبير متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E	35
1-8-1- العناية بالبشرة Skin Care	35
1-8-2- الوقاية بالمضادات الحيوية Antimicrobial Prophylaxis	36
1-8-3- علاج العدوى Treatment of Infections	36
1-8-4- السيطرة على المضاعفات الرئوية Control of Pulmonary Complications	37
1-8-5- العوامل المُعدِّلة للمناعة Immunomodulating Agents	38
1-9- المضاعفات Complications	39
1-10- الإنذار Prognosis	40
1-11- موجز	41
الفصل الثاني: استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي في علاج متلازمة فرط	**42**

	الغلوبولين المناعي E (متلازمة جوب) **Using Intravenous Immunoglobulin (IVIG) in Treatment of Hyperimmunoglobulin E Syndrome (HIES) (Job's Syndrome)**
42	**2-1- تمهيد**
43	**2-2- مبادئ العلاج بالغلوبولين المناعي الوريدي في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E** **Principles of IVIG Therapy in HIES**
44	**2-3- خطوات وطرق إعطاء الغلوبولين المناعي الوريدي في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E**
45	**2-4- الدليل السريري والتوجيهات Clinical Evidence and Guidelines**
47	**2-5- النتائج قصيرة وطويلة المدى Short-Term and Long-Term Outcomes**
47	**2-6- المضاعفات والآثار الجانبية Complications and Adverse Effects**
48	**2-7- مبررات العلاج بالغلوبولين المناعي الوريدي في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E** **Rationale for IVIG Therapy in HIES**
49	**2-8- الجرعة والإعطاء في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E** **Dosage and Administration in HIES**
49	**2-9- السلامة والتحمل Safety and Tolerability**
50	**2-10- موجز**
51	**الجزء الثاني: القسم العملي**
52	**الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق Objective, Design, Materials and Methods of the Research**
52	**1-1- تمهيد**
52	**1-2- خلفية البحث**
53	**1-3- تساؤلات البحث**
53	**1-4- هدف البحث**
53	**1-5- عينة الدراسة**
54	**1-6- مواد الدراسة وطرائقها**

1-7- الاعتبارات الأخلاقية	56
1-8- حجم العينة	56
استمارة البحث	57
الموافقة المستنيرة	58
1-9- طرق التحليل الإحصائي	59
1-10- موجز	60
الفصل الثاني: النتائج Results	**61**
2-1- تمهيد	61
2-2- النتائج	61
2-2-1- دراسة العمر والجنس في عينة البحث	61
2-2-2- دراسة الموجودات المرضية في عينة البحث	62
2-2-3- دراسة تأثير العلاج بالغلوبولينات المناعية خلال مراحل البحث	64
2-2-4- دراسة علاقة المتغيرات مع مُعدَّل الإنتانات المتكررة	66
2-2-5- علاقة المتغيرات مع تحسن الإصابة الجلدية	67
2-3- موجز	67
الفصل الثالث: المقارنةً مع الدراسات العالمية المُشَابهة	**69**
3-1- تمهيد	69
3-2- المقارنات	69
3-2-1- لمحة عن دراسات المقارنةً	69
3-2-2- مقارنةً الموجودات المرضية بين الدراسات	71
3-2-3- مقارنةً نتائج العلاج بالغلوبولينات المناعية الوريدية بين الدراسات	73
3-3- موجز	74
الفصل الرابع: المناقشة Discussion	**75**
4-1- تمهيد	75
4-2- مقارنةً نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة ومناقشة النتائج	75
4-3- موجز	79
الجزء الثالث: الخلاصة Conclusion	**80**

1-1- تمهيد	80
1-2- الاستنتاجات	80
1-3- صعوبات البحث	80
1-4- التوصيات	81
المراجع References	82
Abstract	95

قائمة الجداول List of Tables

اسم الجدول ورقمه	الصفحة
الجدول (1-1): الاضطرابات الوراثية في متلازمة فرط IgE	12
الجدول (1-2): يوضح نظام تسجيل مع اختبارات سريرية ومخبرية للأفراد في العائلات المصابة بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E	33
الجدول (2-1): دراسة العمر والجنس في عينة البحث	61
الجدول (2-2): دراسة الموجودات المرضية في عينة البحث	62
الجدول (2-3): دراسة تأثير العلاج بالغلوبولينات المناعية خلال مراحل البحث	64
الجدول (2-4): دراسة علاقة المتغيرات مع مُعدَّل الإنتانات المتكررة	66
الجدول (2-5): دراسة علاقة المتغيرات مع تحسن الإصابة الجلدية	67
الجدول (2-6): لمحة عن دراسات المقارنةً	69
الجدول (2-7): مقارنةً الموجودات المرضية بين الدراسات	71
الجدول (2-8): مقارنةً نتائج العلاج بالغلوبولينات المناعية الوريدية بين الدراسات	73

قائمة الأشكال List of Figures

اسم الشكل ورقمه	الصفحة
الشكل (1-1): يوضح مسار إشارات جانوس المنشط للكيناز-محول الإشارة ومنشط النسخ (JAK-STAT)	15
الشكل (1-2): يظهر تنظيم خلايا T بواسطة السيتوكينات: يوضح الشكل مسارات السيتوكين Cytokine pathways التي تنظم تمايز الخلايا التائية T cells إلى سلالات مؤثرة من النمط الظاهري Th1 و Th2 و Th9 و Th17	16
الشكل (1-3): يوضح إكزيما شديدة عند رضيع مُصَاب بمتلازمة HIES	20
الشكل (1-4): يوضح خراج بالعنقوديات على رقبة مريض مُصَاب بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E	21
الشكل (1-5): يوضح التهاب أظافر فطري مخرب عند مريض مُصَاب بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E	24
الشكل (1-6): يوضح ملامح الوجه النموذجية في مريض مصاب بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي تُظهِر انفاً عريضاً broad nose، وشفة سفلية بارزة prominent lower lip، وجلداً إكزيمياً eczematoid skin ذو قوام عجيني doughy consistency	25
الشكل (1-7): يوضح ملامح الوجه النموذجية لدى مريض مصاب بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E	26
الشكل (1-8):"يوضح صورة لأب وابنته مصابان بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E السائدة جينياً (أي تظهر عند وجود نسخة واحدة من الجين المصاب)، ونلاحظ ملامح وجه الأب المميزة ذات الجبهة البارزة والعينين الغائرتين وقاعدة الأنف العريضة والمسافة الواسعة بين فتحتي الأنف	26
الشكل (1-9): يوضح صورة لأم وابنها مصابان بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E السائدة جينياً، لاحظ ملامح وجه الأم المميزة حيث لديها تاريخ من خراجات عميقة متعددة استغرقت شهوراً للشفاء بعد شقها وتصريفها	27

جدول المصطلحات والاختصارات الطبية Table of Abbreviations

الاختصار	الشرح باللغة الانكليزية	الشرح باللغة العربية
HIES	Hyperimmunoglobulin E Syndrome	متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E
AD-HIES	Hyperimmunoglobulin E Syndrome Autosomal Dominant	متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المحمولة على مورثة جسدية سائدة الكلاسيكية
AR-HIES	Autosomal Recessive Hyperimmunoglobulin E Syndrome	متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المحمولة على مورثة جمسية متنحية
S.D	Standard Deviation	الانحراف المعياري

الملخص

خلفية البحث:

إنَّ متلازمة فرط IgE هي اضطراب نادر من اضطرابات المناعة البدئية، يتميز بوجود ملامح وجهية مميزة ومستويات مصلية مرتفعة من الغلوبولين المناعي IgE والتهاب الجلد الإكزيمائي والإنتانات المتكررة خاصة الرئوية.

هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة نتائج تطبيق الغلوبولينات المناعية الوريدية لدى الأطفال المُشخَّص لهم متلازمة فرط IgE.

المواد والطرائق:

دراسة تجريبية سريرية، شملت الأطفال المصابين بمتلازمة فرط IgE المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق في المدة ما بين 1/آذار/2023 م إلى 1/أيلول/2024 م.

تلقى المرضى علاجاً بالغلوبولينات المناعية الوريدية بجرعة 1غ/كغ شهرياً لمدة ستة أشهر، وتمت متابعة النتائج خلال فترة العلاج وبعد ثلاثة أشهر من إيقاف العلاج.

النتائج:

ضَمَّت الدراسة 29 طفلاً لديهم متلازمة فرط IgE (متوسط العمر 8±2.29 عاماً، 58.6% ذكور). توفيت طفلة بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج بسبب إصابتها بإنتان دم، وكذلك توفيت طفلة أخرى بعد بدء العلاج بأربعة أشهر بسبب إصابتها بالتهاب سحايا فطري.

شملت الأعراض والعلامات الشائعة الإكزيما (100%)، الإنتان الرئوي (100%)، العدوى المتكررة (100%)، ارتفاع IgE >2000 وحدة دولية/مل (100%)، إنتانات الجلد (93.1%)، السمات الوجهية المميزة (93.1%)، الإنتان بالمبيضات (86.2%)، والخراجات الباردة (55.2%).

بعد ثلاثة ثم ستة أشهر من العلاج بالغلوبولينات المناعية الوريدية: انخفض متوسط IgE في المصل من 12905 إلى 4968 ثم 1997 وحدة دولية/مل؛ نسبة الإنتانات المتكررة من 100% إلى 34.5% ثم 29.6%؛ تحسنت الإصابة الجلدية لدى 72.4% ثم 70.4% من المرضى.

بعد إيقاف العلاج بالغلوبولينات المناعية بثلاثة أشهر تراجعت التأثيرات العلاجية حيث ارتفع متوسط IgE (12915 وحدة دولية/مل) ونسبة الإنتانات المتكررة (85.2%)، بينما انخفضت نسبة تحسن الإصابة الجلدية (18.5%).

الاستنتاج:

إنَّ العلاج بالغلوبولينات المناعية الوريدية أدى إلى انخفاض مستويات IgE ونسبة الإنتانات المتكررة وتحسن الإصابة الجلدية بشكلٍ كبير، لكن بعد إيقاف العلاج بثلاثة أشهر تراجعت هذه التأثيرات

العلاجية المفيدة بشكلٍ كبير.

كلمات رئيسية (مفتاحية): متلازمة فرط IgE، الأطفال، الغلوبولينات المناعية الوريدية، النتائج.

الجزء التمهيدي:

1- المقدمة:

متلازمة فرط IgE هي اضطراب مَناعيّ وراثي بدئي، يتميز بإنتانات رئوية متكررة وخراجات جلدية وطفح إكزيمائي وتكون مستويات الغلوبولين المناعي E مرتفعة جدّاً(<2000 وحدة دولية)، بالإضافة لوجود اضطرابات في العملية الالتهابية وعيوب تنظيم المناعة المرتبطة بها[Kumánovics,2024].

لا يعرف مُعدَّل الإصابة الدقيق، لكن يقدر أنه يتراوح ما بين 1/500000-1/100000 [Woellner, 2010, 424-432]، [Chandesris, 2012, e1-e19].

يمكن لهذه المتلازمة أن تكون موّرثة بإحدى طريقتين: الأولى وراثة جسمية سائدة (تنجم عن طفرة STAT3) وتتضمن إصابة هيكلية وإصابة النسيج الضام وتشوهات رئوية بالإضافة للإنتانات الرئوية والإكزيما، والثانية وراثة جسدية متنحية (تفتقر للخصائص الجسدية وتتميز بإنتانات فيروسية متكررة ومضاعفات عصبية).

يشمل تدبير المرضى العناية بالجلد والوقاية من العدوى والعلاج السريع والكامل للعدوى (العلاج الوقائي باليتريميثوبريم – سلفاميثوكسازول) والسيطرة على المضاعفات الرئوية[Kumánovics, 2024].

تم استخدام عوامل مُعدِّلة للمناعة حيث تمَّ إعطاء إنترفيرون غاما البشري المعاد تركيبه لعدد قليل من المرضى مما أدى إلى انخفاض طفيف في مستويات IgE وانخفاض إفرازات الجهاز التنفسي والأعراض. [BA, 1994, 42,1A]، [King, 1989, 10085-10089].

إن العلاج بالغلوبولينات المناعية ما زال محط جدل حيث أنه لم يثبت بشكلٍ أكيد أن استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي بجرعات عالية يوفر فائدة كبيرة، باستثناء أولئك الذين لديهم مستويات

منخفضة من الغلوبولين المناعي أو استجابات لقاح منخفضة بشكلٍ كبير لمستضدات البروتين و/أو عديد السكاريد [Quie, 1988, 313-316]، [Erlewyn-Lajeunesse, 2000, 133-141]، وقد أظهرت دراسات أخرى تأثيراً ضئيلاً فقط، في المقام الأول على الإكزيما [Bork, 2008, 153-161]، [Wakim, 1998, 153-158]، وقد أشارت دراسة أوروبية تعاونية كبيرة إلى أن بعض الانخفاض في إنتانات الرئة وتلف الرئة كان على الأرجح نتيجة للعلاج بالغلوبولينات المناعية الوريدية.[Chandesris,2012,e1-e19].

2- المشكلة البحثية:

إن علاج متلازمة فرط IgE بالغلوبولينات المناعية ما زال قيد البحث، ولا توجد لدينا دراسة محلية حول تأثير العلاج بالغلوبولينات المناعية لدى الأطفال المصابين بمتلازمة فرط IgE في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، لذا في هذه الدراسة ستتم دراسة نتائج العلاج ومتابعتها خلال عام.

3- التساؤلات:

في هذه الدراسة سنحاول الإجابة عن السؤال الآتي:

- ما هي فائدة تطبيق IVIG لدى الأطفال المُشخَّص لهم متلازمة فرط IgE؟
- ما هي النتائج العلاجية بعد إيقاف العلاج بالغلوبولينات المناعية؟.

4- فرضيات البحث:

هناك فائدة واضحة لتطبيق العلاج بالغلوبولينات المناعية الوريدية لدى الأطفال المصابين بمتلازمة فرط IgE أثناء العلاج.

5- مسلمات البحث:

إن تدبير متلازمة فرط IgE ما زال قيد البحث وبحاجة للمزيد من الدراسة للوصول لطرق العلاج الأمثل.

6- هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة نتائج تطبيق IVIG لدى الأطفال المُشخَّص لهم متلازمة فرط IgE.

7- أهمية البحث:

تكمن أهمية هذا البحث في إثراء المحتوى الطبي العلمي بتسليط الضوء على العلاج المطبق لدى مرضى متلازمة فرط IgE والذي هو من العلاجات المكلفة مادياً، وبالتالي فإن التحقق من نتائجه العلاجية يساهم في وضع التوصيات والمقترحات المتعلقة بعلاج هذا المرض وتحسين نمط حياة المرضى وعدم هدر الموارد المالية في علاجات ضعيفة المردود العلاجي.

8- حدود البحث:

- ❖ عدم توفر الدراسة الجينية للأطفال المصابين بمتلازمة فرط IgE.
- ❖ الدراسات المشابهة قليلة وبحجم عينة صغير غالباً.
- ❖ المرض نادر والعلاج مكلف مما أدى لصغر حجم العينة.

9- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: **دراسة تجريبية سريرية A Clinical Trial Study**، شملت الأطفال المصابين بمتلازمة فرط IgE المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق في المدة ما بين 1/آذار/2023 م إلى 1/أيلول/2024 م، **والذين تحققت لديهم المعايير الآتية:**

معايير القبول:

❖ العمر ≥13 عاماً.

❖ الأطفال المُشخَّص لديهم فرط الغلوبولين المناعي IgE عبر وجود الآتي:

- خراجات عنقودية متكررة في الجلد والرئتين والمفاصل.
- ملامح الوجه الخشنة.
- ارتفاع IgE في المصل > 1000 وحدة دولية/مل.

معايير الاستبعاد:

☒ رفض ذوي الطفل المشاركة في البحث.

☒ عدم اكتمال البيانات.

المواد والطرائق:

❖ **أخذ قصة سريرية:**

- الجنس.
- العمر.
- العمر عند التشخيص.
- السوابق المرضية والجراحية.
- مدة المرض.
- الأعراض والعلامات.
- نتائج الاستقصاءات المخبرية (IgE).

❖ تم تطبيق العلاج بالغلوبولين المناعي الوريدي بجرعة شهرية 1غ/كغ لمدة ستة أشهر.

- ❖ متابعة نتائج العلاج (مُعدَّل الإنتان، الإصابة الجلدية، معايرة مستويات IgE) بعد ثلاثة أشهر ثم بعد ستة أشهر، ثم أوقف العلاج لمدة ثلاثة أشهر وتمت إعادة التقييم.
- ❖ دُوِّنَتْ المعلومات على استمارة خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات أدخلت إلى الحاسوب ودُرِسَت إحصائياً باستخدام برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) الإحصائي، حيث حُسبت التواترات لمختلف المتغيرات ونسبتها، ومُثلت القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي)، واعتُمِدَ الاختبار الإحصائي Paired Samples T Test لدراسة الفرق بالمتغيرات خلال مراحل البحث، واعتُمِدَت قيمة $P\leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي مهم، واستُخلصت النتائج، ثم قُورِنَت مع نتائج دراسات عالمية مشابهة.
- ❖ **تم وضع الاستنتاجات والتوصيات.**

10- الدراسات المرجعية:

- ❖ **في دراسة للباحث Chandesris [Chandesris et al., 2012, e1-e19]:** وهي دراسة فرنسية نشرت 2012، ضمت 60 مريضاً بمتلازمة فرط IgE من النمط الوراثي STAT3، وقد عولج 32 مريضاً منهم بالغلوبولينات المناعية، وقد انخفض مُعدَّل الإنتان لديهم من 27.8% سنوياً إلى 9.3% سنوياً (مريض واحد زاد لديه مُعدَّل الإنتان، وأربعة مرضى لم يتغير لديهم مُعدَّل الإنتان، و27 مريضاً انخفض لديهم مُعدَّل الإنتان).
- ❖ **في دراسة للباحث Kimata [Kimata et al., 1995, 771–774]:** وهي دراسة يابانية نشرت عام 1995، ضمت 15 مريضاً، ثلاثةٌ منهم لديه متلازمة فرط IgE، تمت متابعتهم لمدة ستة شهر، وجدت أن العلاج بالغلوبولينات المناعية بجرعات عالية أدى إلى تحسن ملحوظ في

الإكزيما الشديدة، كما انخفضت مستويات IgE في المصل لدى المرضى.

- **<u>في دراسة للباحث Brandao [Brandao et al., 2011, 151-155]</u>:** وهي دراسة برتغالية نشرت عام 2011، وهي تقرير عن ثلاث حالات لمتلازمة فرط IgE تمَّ علاجها بالغلوبولينات المناعية بجرعة 0.4غ/كغ/الشهر: المريضة الأولى لم يحدث لديها تحسن سريري؛ المريضة الثانية تحسنت نوعية حياتها وانخفض عدد حالات القبول في المشفى بسبب الإنتان؛ المريض الثالث عولج بالغلوبولينات المناعية مع تريمثوبريم/سلفاميثاكسازول (160/800 ملغ مرتان في اليوم) لم يعاني من إنتانات جديدة خلال فترة المتابعة.

11- مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أجزاء والمراجع:

الجزء الأول:

وهو القسم النظري، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعريفات الأساسية **ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكون هذا الجزء من فصلين:**

- **الفصل الأول: متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E:** ويحوي لمحة عامة عن متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي والوبائية والأعراض والعلامات وطرق التشخيص والموجودات المخبرية والتدبير والاختلاطات والإنذار.
- **الفصل الثاني: استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي في علاج متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E (متلازمة جوب):** ويحوي مبادئ العلاج بالغلوبولينات المناعية في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي، وطرق الإعطاء والدليل السريري، والتوصيات، والجرعات العلاجية، والتأثيرات الجانبية.

الجزء الثاني:

ويتضمن القسم العملي، وهو الإطار العملي لدراستنا والخطوات المتبعة في الدراسة للوصول إلى النتائج الماثلة أمامكم، **ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:**

- **الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق:** ويحوي خلفية البحث، وتساؤلات البحث، وهدف البحث، ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة – عينة الدراسة– معايير الإدخال والاستبعاد – المواد والطرائق)، الاعتبارات الأخلاقية، حجم العينة، المفاهيم والاعتبارات، استمارة البحث العلمي المُستَخدمة، الموافقة المستنيرة، طرق التحليل الإحصائي المُستَخدمة.
- **الفصل الثاني: النتائج:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.
- **الفصل الثالث: المقارنةً مع الدراسات العالمية المشابهة:** ويحوي مقارنةً نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.
- **الفصل الرابع: المناقشة:** ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا إليها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المُشَابهة.

الجزء الثالث: الخلاصة Conclusion:

وتحوي الاستنتاجات والصعوبات والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرَى لاحقاً حول هذا الموضوع.

المراجع.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E

Hyperimmunoglobulin E Syndrome (HIES)

1-1- تمهيد:

إنَّ متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E Hyperimmunoglobulin E syndrome (HIES)، والتي يُشَار إليها مبدئياً باسم "متلازمة جوب Job's Syndrome" [1-4]؛ تتميز بخراجات متكررة من المكورات العنقودية، وإنتانات رئوية جيبية، وإكزيما شديدة، واستُلهِمَ الاسم الأول من شخصية جوب Job التوراتية الذي عانى من "دمامل مؤلمة من باطن قدمه إلى رأسه (Job 2:7)، ووُصِفَت الخراجات التي لُوحِظَت لدى مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E بأنها "باردة cold abscesses" نظراً لغياب علامات الالتهاب النموذجية، وأدى ارتباط ارتفاع مستويات الغلوبولين المناعي E Immunoglobulin (IgE) بهذه الحالة إلى إعادة تسميتها باسم HIES [5,6].

أظهرت الأبحاث الميزات السريرية لهذه المتلازمة، وحدَدَّت عيوباً وظيفية في التنظيم المناعي؛ لا سيما في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المحمولة على مورثة جسدية سائدة الكلاسيكية Hyperimmunoglobulin E Syndrome Autosomal Dominant (AD-HIES) (المعروفة أيضاً باسم متلازمة جوب Job's Syndrome)، **ولُوحِظَت عند مرضى متلازمة جوب أيضاً:**

1- ملامح وجه مميزة.

2- تظاهرات هيكلية.

3- إنتانات جرثومية وفطرية متكررة من Candida.

4- التهاب الجلد الإكزيمائي لدى مرضى AD-HIES [6-8].

5- ارتفاع مستويات IgE.

6– عيوب في تنظيم العملية الالتهابية وعيوب تنظيم المناعة المرتبطة بها.

7– اضطرابات متنحية جسمية تُظهر أعراضاً مشابهة[1].

1-2- علم الأوبئة Epidemiolog:

1-2-1- التواتر Frequency:

لم يتم تحديد تواتر لمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E، وأشارت إحدى الدراسات إلى زيادة ملحوظة في حدوث جميع حالات نقص المناعة الأولية بين عامي 1976 و2006 [9].

1-2-2- مُعدَّلات الوفيات/المراضة Mortality/Morbidity:

على الرغم من أن أقدم مريض مصاب بـ HIES تمَّ الإبلاغ عنه كان يبلغ من العمر حوالي 60 عاماً، فقد تمَّ الإبلاغ عن وفيات في العقدين الثاني والثالث من العمر بسبب: مرض رئوي شديد، وإنتان بالكيسات الهوائية الرئوية pneumatoceles بواسطة أنواع: الرشاشيات، والزائفة الزنجارية[10].

إنَّ الإنتانات هي السبب الرئيسي للمرض، حيث يُصَاب ما يقرب من 80% من مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المحمولة على مورثة جسدية سائدة AD-HIES بتكيسات هوائية رئوية pneumatoceles نتيجة للإنتان الرئوي، وبداء المبيضات المزمن للأغشية المخاطية والأظافر، كما تشمل الإمراضية كسور عظمية مع إصابات طفيفة عند ما يقرب من 60% من مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المحمولة على مورثة جسدية سائدة AD-HIES، أما في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المحمولة على مورثة جمسية متنحية Autosomal Recessive Hyperimmunoglobulin E Syndrome (AR-HIES) فترتبط المراضة والوفيات بمضاعفات الجهاز العصبي المركزي[11]، وأمراض المناعة الذاتية، والأورام الخبيثة، وإنَّ مرضى AR-HIES المصابون بـ طفرات Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) مُعرَّضُون للإصابة بإنتانات

فيروسية جلدية والتي تُسبِّبُها فيروسات الحماق النطاقي، وفيروسات الهربس البسيط، وفيروس الورم الحليمي البشري HPV، وفي أعمارٍ أصغر إصابة بفيروس المليساء المُعدِية molluscum contagiosum (التي غالباً ما تكون الإصابة شديدة ومزمنة ومقاومة للعلاج)[2]، وتُعَدُّ طفرات DOCK8 سبباً لنقص المناعة المشترك، وهذا يؤثر بشكلٍ كبير على أعداد ووظيفة الخلايا التائية والخلايا البائية (كما يحدث في متلازمة نقص المناعة المشترك الشديد Severe Combined Immunodeficiency (SCID)) [2].

1-2-3- العرق Race:

تمَّ الإبلاغ عن متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E عبر جميع المجموعات العرقية في الولايات المتحدة، وعلى الرغم من أنَّ مُعدَّل الإصابة الدقيق لا يزال غير معروف بسبب ندرة المرض، فإنَّه يشير حدوث المرض في مجموعات عرقية متنوعة إلى وجود طفرات متعددة مختلفة في نفس الجينات[2].

1-2-4- الجنس Sex:

يُصَاب كلٌّ من الذكور والإناث بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E بشكلٍ متساوٍ، حيث يُظهِر كُلٌّ من AD-HIES و AR-HIES نسب إصابة متغيرة ومختلفة[2].

1-2-5-العمر Age:

يتراوح عمر مرضى AD-HIES من 0 إلى 60 عاماً وذلك نظراً للطيف المتغير من الإنتانات، وملامح الوجه، والشذوذات الهيكلية، ولا يتم تشخيص بعض الأفراد إلا في وقتٍ لاحق وذلك عندما تتطور الأمراض المزمنة، بينما يتم تشخيص معظم مرضى AR-HIES قبل سن العشرين بسبب السمات السريرية المميزة مثل: الإنتانات الفيروسية الجلدية الشديدة، والإنتانات المتكررة في الجيوب الأنفية والرئة، وارتفاع مستويات IgE بشكلٍ ملحوظ[2].

1-3- الوراثة ومتلازمة فرط IgE:

الجدول (1-1): الاضطرابات الوراثية في متلازمة فرط IgE [12]						
المرض	العيب الوراثي	طريقة الوراثة Inheritance	الخلايا التائية T cells	الخلايا البائية B cells	الغلوبولينات المناعية Ig	العلامات المرافقة
متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المحمولة على مورثة جسدية سائدة الكلاسيكية AD-HIES (متلازمة جوب) بسبب عوز STAT3	STAT3	جسدية سائدة	– عدد إجمالي طبيعي. – نقص في عدد خلايا Th17 والخلايا المساعدة الجريبية.	– عدد إجمالي طبيعي. – نقص في عدد خلايا الذاكرة.	فرط IgE	ملامح وجه مميزة (جسر أنفي عريض)، إنتانات جرثومية (دمامل، خراجات رئوية، تكيسات هوائية رئوية، إكزيما، داء المبيضات المخاطي الجلدي، فرط مرونة مفاصل، هشاشة عظام وكسور عظمية، جنف، أسنان لبنية متبقية، أمهات دم إكليلية ودماغية).
عوز الجين المُخصَّص للحرائك الخلوية (الانقسام الخلوي) Dedicator of cytokinesis (DOCK8)	DOCK8	جسدية متنحية	نقص في عدد خلايا T و CD8	– عدد إجمالي طبيعي. – نقص في عدد خلايا الذاكرة.	IgM) منخفض)، (IgA ،IgG طبيعية/مرتفع، فرط IgE شديد	ملامح وجه مميزة (جسر أنفي عريض)، إنتانات جرثومية (دمامل، خراجات رئوية، تكيسات هوائية رئوية، إكزيما، داء المبيضات المخاطي الجلدي، فرط مرونة مفاصل، هشاشة عظام وكسور عظمية، جنف، أسنان لبنية متبقية، أمهات دم إكليلية ودماغية).
عوز مستقبلات إنترلوكين 6	IL6R	جسدية متنحية	طبيعي/مرتفع	– عدد خلايا الذاكرة الإجمالي طبيعي. – نقص في عدد خلايا الذاكرة المتحولة.	IgG ،IgM) (IgA طبيعي/منخفض، فرط IgE شديد.	إنتانات قيحية متكررة، خراجات باردة، مستويات عالية من إنترلوكين 6.
عوز جزئي للجين المحول	IL6ST	جسدية سائدة	– طبيعي.	– عدد	IgG ،IgM)	التهاب جلد/إكزيما، التهابات

لإشارة إنترلوكين 6			– زيادة في عدد خلايا Th2	إجمالي طبيعي. – نقص في عدد خلايا الذاكرة.	طبيعي، (IgA فرط IgE	جلدية متكررة، ذات رئة، توسع قصبات، تكيسات هوائية رئوية، عيوب نسيج ضام (جنف، ملامح وجه، فرط تمدد مفاصل، كسور عظمية، أسنان لبنية متبقية).
عوز جزئي للجين المحول لإشارة إنترلوكين 6	IL6ST	جسدية متنحية	نقص في عدد خلايا Th17	نقص في عدد خلايا الذاكرة	فرط IgE	إنتانات جرثومية (دمامل، إكزيما، خراجات رئوية، تكيسات هوائية رئوية)، كسور عظمية، جنف، أسنان لبنية متبقية، تعظم دروز باكر.
عوز كامل للجين المحول لإشارة إنترلوكين 6	IL6ST	جسدية متنحية	وفيات حديثي ولادة (حدثت الوفاة في الرحم أو في فترة حديثي الولادة لمعظم الأفراد المصابين).			خلل تنسج هيكلي، هشاشة عظام، فرط تمدد مفاصل، اضطرابات وظائف رئة، تشوهات كلوية، نقص صفيحات، التهاب جلد، إكزيما، استجابة طور حاد معيبة.
عوز جين (بروتين) الإصبع الزنكي 341 ZING finger protein 341 (ZNF341) مترافق مع AR-HIES	ZNF341	جسدية متنحية	نقص في عدد خلايا Th17	طبيعي، نقص في عدد خلايا الذاكرة	(IgG،IgE) مرتفع	يُحاكي AD-HIES؛ خلل تنسج وجهي خفيف؛ إكزيما مبكرة الظهور، داء المبيضات المخاطي الجلدي MCC، التهابات جلدية جرثومية، خراجات جلدية، إنتانات تنفسية متكررة، خراجات رئوية وتكيسات هوائية رئوية؛ فرط مرونة مفاصل؛ كسور عظمية، أسنان لبنية متبقية
الجين المتفاعل مع بروتين ERBB2 ERBB2-interacting protein	ERBB2IP	جسدية سائدة	– زيادة في عدد الخلايا المنظمة (Tregs) المنتشرة	طبيعي	ارتفاع معتدل في IgE	إنتانات تنفسية متكررة، إكزيما؛ فرط مرونة مفاصل، جنف؛ تمدد شرايين في بعض المرضى

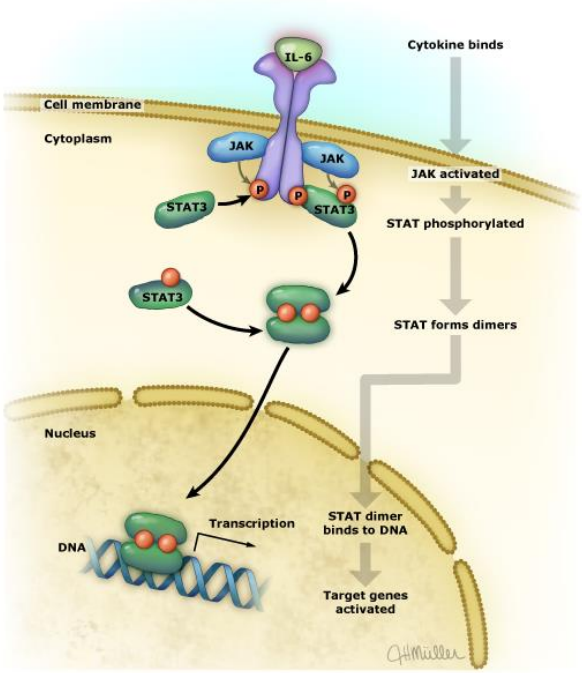
متلازمة لوي–ديتز Loeys-Dietz syndrome (عوز مستقبل عامل النمو المحول بيتا Transforming growth factor beta receptor ((TGFBR)	TGFBR1 TGFBR2	جسدية سائدة	طبيعي	طبيعي	فرط IgE	إنتانات تنفسية متكررة؛ إكزيما، حساسية لبعض الأطعمة؛ فرط مرونة مفاصل، جنف، أسنان لبنية متبقية؛ أمهات دم أبهرية.
متلازمة كوميل–نيثرون Comel-Netherton syndrome	SPINK5	جسدية متنحية	طبيعي	نقص في عدد الخلايا المتغيرة وغير المتغيرة	(IgA ،IgE) مرتفع	سماك خلقي، شعر خيزراني (تقصف شعر)، أهبة تأتُبية؛ إنتانات جرثومية؛ فشل نمو.
عوز جين فوسوفوغلوموتاز 3 Phosphoglucomutase 3 :(PGM3)	PGM3	جسدية متنحية	قد ينخفض عدد خلايا CD8 و CD4	نقص في عدد الخلايا البائية وخلايا الذاكرة البائية	(IgA ،IgG) مرتفع، معظمها مصحوب بارتفاع IgE	تأتُب شديد؛ إنتانات جرثومية وفيروسية؛ خلل تنسج هيكلي (قصر قامة، قصر أصابع، ملامح وجه مشوهة)؛ إعاقة فكرية وضعف إدراك، تأخر تكوّن الميالين في الجهاز العصبي المركزي في بعض الأفراد المصابين.
عوز بروتين 11 الحاوي على نطاق تجنيد الكاسباز Caspase-recruitment domain-containing protein 11 (CARD11)	CARD11	جسدية سائدة	طبيعي بشكل عام، ولكن عيب في تنشيط الخلايا التائية وتكاثرها؛ ميل نحو Th2	طبيعي إلى منخفض	ارتفاع IgE	تأتُب متغير، إكزيما، حساسية لبعض الأطعمة؛ التهابات فيروسية جلدية، إنتانات تنفسية متكررة؛ لمفوما؛ نقص مناعة مركب CID.

1-4- الإمراضية Pathogenesis:

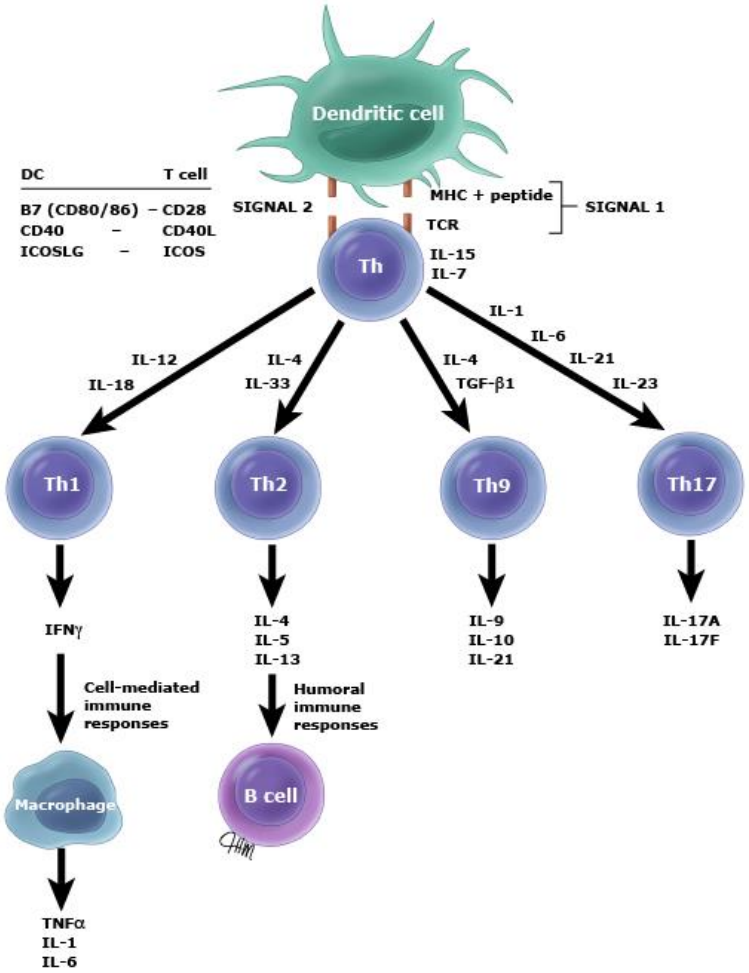
تنشأ متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المحمولة على مورثة جسدية سائدة AD-HIES

والاضطرابات ذات الصلة من عيوب في مسار إشارات جانوس المنشط للكيناز–محول الإشارة ومنشط النسخ (JAK-STAT).

❖ **(محول الإشارة ومنشط النسخ 3) (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) (STAT3)**: هو بروتين أساسي يلعب دوراً حاسماً في تمايز الكريات البيضاء اللمفاوية T المساعدة Th17، **وكيفية عمله:** يتم تنشيط STAT3 بواسطة مجموعة من السيتوكينات وأهمها: (IL-6، IL-21، و IL-23)، وترتبط هذه السيتوكينات بمستقبلاتها على سطح الخلايا اللمفاوية التائية، مما يؤدي إلى فسفرة STAT3 بواسطة إنزيمات مرتبطة بالمستقبلات على سطح الخلايا اللمفاوية التائية مثل إنزيم JAK (Janus kinase)، باختصار فإنَّ STAT3 هو بروتين حيوي ضروري لتمايز Th17 عن طريق تحفيز السيتوكينات، وبالتالي فإنَّ تعطيل STAT3 يؤدي إلى ضعف تمايز Th17 ويؤثر على الاستجابة المناعية[17-13].



الشكل (1–1): مسار إشارات جانوس المنشط للكيناز–محول الإشارة ومنشط النسخ (JAK-STAT)، حيث أنَ: DNA: حمض الديوكسي ريبونيوكليك deoxyribonucleic acid؛ IL-6: إنترلوكين 6 interleukin 6؛ JAK: جانوس كيناز Janus kinase؛ p: فوسفور phosphorous؛ STAT: محول الإشارة ومنشط النسخ signal transducer and activator of transcription [1].



الشكل (1–2): تنظيم خلايا T بواسطة السيتوكينات: يوضح الشكل مسارات السيتوكين Cytokine pathways التي تنظم تمايز الخلايا التائية T cells إلى سلالات مؤثرة من النمط الظاهري Th1 و Th2 و Th9 و Th17، وتؤدي هذه بدورها وظائف متميزة في تنظيم المناعة الخلوية والخلطية. حيث أنَّ: DC: خلية تغصنية dendritic cell؛ CD: عنقود التمايز cluster of differentiation؛ MHC: معقد التوافق النسيجي الرئيسي major histocompatibility complex؛ L: جزيء يلتحم بجزيء ligand، TCR: مستقبل الخلية التائية T cell receptor؛ ICOSLG: الجزيء المُحفز المُشارك للخلايا التائية inducible T cell costimulator ligand؛ Th: خلية T مساعدة T helper cell؛ IL: إنترلوكين interleuki؛ TGF-beta1: عامل النمو المحول بيتا 1 transforming growth factor beta 1؛ IFN-gamma: إنترفيرون غاما interferon gamma؛ TNF-alpha: العامل المنخر للورم ألفا tumor necrosis factor alpha [1].

تمَّ الإبلاغ عن اضطراب أخف يشبه متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E مع إنتاج IL-17 الناجم عن الإصابة بالمبيضات البيض Candida albicans والعنقوديات المذهبة Staphylococcus aureus أقل حدة عند عائلة واحدة فقط في العالم[18].

1-4-1- عيوب انجذاب العدلات Neutrophil chemotactic defects:

إنَّ مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E ليسوا مصابين بنقص العدلات، وتُظهر العدلات لديهم ابتلاعاً وقتلاً جراثيم طبيعياً، ومع ذلك تحدث عيوب انجذاب كيميائي متقطع في حوالي 80% من المرضى[19]، وإنَّ ضعف إنتاج السيتوكينات الالتهابية في المختبر وفي الجسم الحي يؤدي إلى عملية التهابية ضعيفة، مما يساهم في حدوث ما يُسمَّى بـ "الخراجات الباردة" التي لُوحِظَت عند بعض المرضى[2]، ويُشَارك إنتاج الخلايا المعيبة Th17 لـ IL-17 في انجذاب العدلات وتكاثرها[1]، وبالتالي فإنَّ ضعف استجابة العدلات لإنتانات الجلد والرئة قد يُفسِّر الإنتانات المتكررة في هذه المواقع، وتعتمد الخلايا الظهارية التنفسية والخلايا الكيراتينية على IL-17 لإنتاج الببتيد المضاد للميكروبات (بما في ذلك تلك المشاركة في الاستجابات المضادة للفطريات)، وإنَّ إنتاج الإنترلوكين 17 الغير طبيعي يمكن أن يؤثر على مسارات إفراز إنترفيرون غاما interferon (IFN) gamma في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المحمولة على مورثة جسدية سائدة AD-HIES، حيث تُفرِز خلايا هؤلاء المرضى أحادية النواة أنترفرون (IFN) غاما عند التحفيز[20]، وتُعزِّز حضانة العدلات لمرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E في المختبر مع أنترفرون (IFN) غاما الاستجابة الكيميائية[21]، وأظهرت النتائج الأولية لتجربة أنترفرون (IFN) غاما تحت الجلد انخفاض في شدة الأعراض الرئوية وتحسن الإكزيما الجلدية[22].

1-4-2- عيوب الخلايا التائية T cell defects:

يلعب STAT3 دوراً هاماً في تمايز الخلايا التائية الساذجة naïve T cells إلى خلايا CD4+ T المنتجة لخلايا Th17 [23]، وتشارك خلايا Th17 في الاستجابة للعدوى بالفطور والجراثيم خارج الخلية، ويقل عددها بشكلٍ كبير أو تكون غائبة لدى مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E، وفشلت

خلايا T لمرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المحفَّزة في المختبر بسموم معوية عنقودية من النوع B والميضات البيض أو الستربتوكيناز في إنتاج IL-17 [23].

شملت عيوب الخلايا التائية الأخرى التي تمَّ الإبلاغ عنها نقص إنتاج: أنترفرون IFN غاما والعامل المنخر للورم TNF ألفا [24]، ونقصIL-9 [25]، وانخفاض أعداد خلايا T الذاكرة+CD8 [44]، وانخفاض في فعالية فرط الحساسية المتأخر والاستجابات التكاثرية اللمفاوية lymphoproliferative responses المسؤولة عن تحفيز المستضد[26].

1-4-3- عيوب الخلايا البائية وتنظيم IgE غير الطبيعي B cell defects and abnormal IgE regulation:

يمكن أن تظهر عيوب التنظيم في مراحل مختلفة، ويتضمن تنظيم IgE تحفيز الخلايا التائية، وإنتاج السيتوكينات، وتحويل فئة الخلايا البائية إلى إنتاج IgE، وتُعزِّز سيتوكينات Th2 مثل IL-4 و IL-13 إنتاج IgE، بينما تقمعها سيتوكينات Th1 مثل: IFN غاما، IL-12، وIL-18 [1].

قد تساهم عيوب إنتاج IFN غاما في ارتفاع مستويات IgE [22]، مع ذلك أظهرت دراسة ارتفاع IgE في الفئران المصابة بنقص STAT3 الخاص بالخلايا البائية، مما يشير إلى تحويل فئة الغلوبولين المناعي الشاذة الجوهرية للخلايا البائية إلى IgE [27]، وينظم IL-21 سلباً تحويل فئة الغلوبولين المناعي الشاذة الجوهرية للخلايا البائية إلى IgE.

1-5- التظاهرات السريرية Clinical Manifestations:

تتظاهر متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E سريرياً على شكل: التهاب جلد، وإنتانات متكررة (في المقام الأول إنتانات الجيوب الأنفية والإنتانات الرئوية الجرثومية وإنتانات الجلد)، على الرغم من أنَّ كوكبة الأعراض والعلامات تختلف اختلافاً كبيراً بين المرضى[28]، حيث أنَّ مُعدَّلات حساسية الطعام

والتأقِ هي أقل بكثير في مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E مقارنةً مع أولئك المصابون بـ التهاب الجلد التأتبي ومستويات IgE مرتفعة بالمثل (حساسية الطعام: 38% مقابل 58%، التأقِ الناجم عن الطعام: 8% مقابل 33%)[29].

تشمل التظاهرات السريرية التي تمَّ الإبلاغ عنها في 85 مريضاً مسجلين في USIDNET :

1- خراجات جلدية Skin abscesses بنسبة 74%.

2- الإكزيما Eczema بنسبة 58%.

3- أمراض الحساسية الأخرى Other allergic diseases: حساسية دوائية Drug allergy بنسبة 43%، حساسية طعامة Food allergy بنسبة 38%، حساسية بيئية Environmental allergy بنسبة 18%.

4- أسنان لبنية متبقية Retained primary teeth بنسبة 41%.

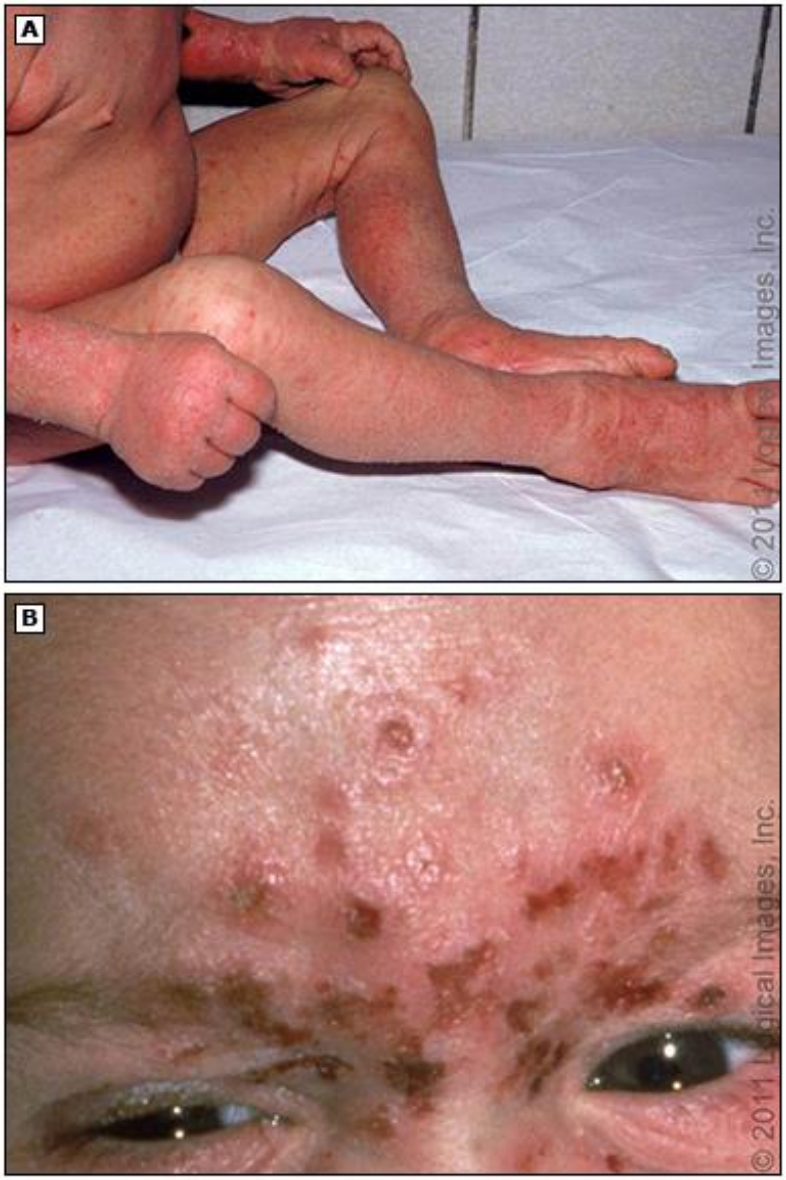
5- كسور Fractures بنسبة 39%.

6- جنف Scoliosis بنسبة 34%.

7- سرطان Cancer بنسبة 7% [30].

1-5-1- التظاهرات الجلدية Skin manifestations:

إنَّ التظاهرات الجلدية هي أكثر التظاهرات السريرية شيوعاً في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E، حيث يبدأ ظهورها في الأسابيع القليلة الأولى من الحياة بطفحٍ جلدي حطاطي بثري (غالباً ما يكون متقشراً) على الوجه وفروة الرأس، ويمتد إلى الجزء العلوي من الجذع/الكتفين والأرداف[31]، ويتطور هذا الطفح الجلدي إلى طفح جلدي إكزيمائي، متقرح، شديد الحكة، ويشبه التهاب الجلد التأتبي.

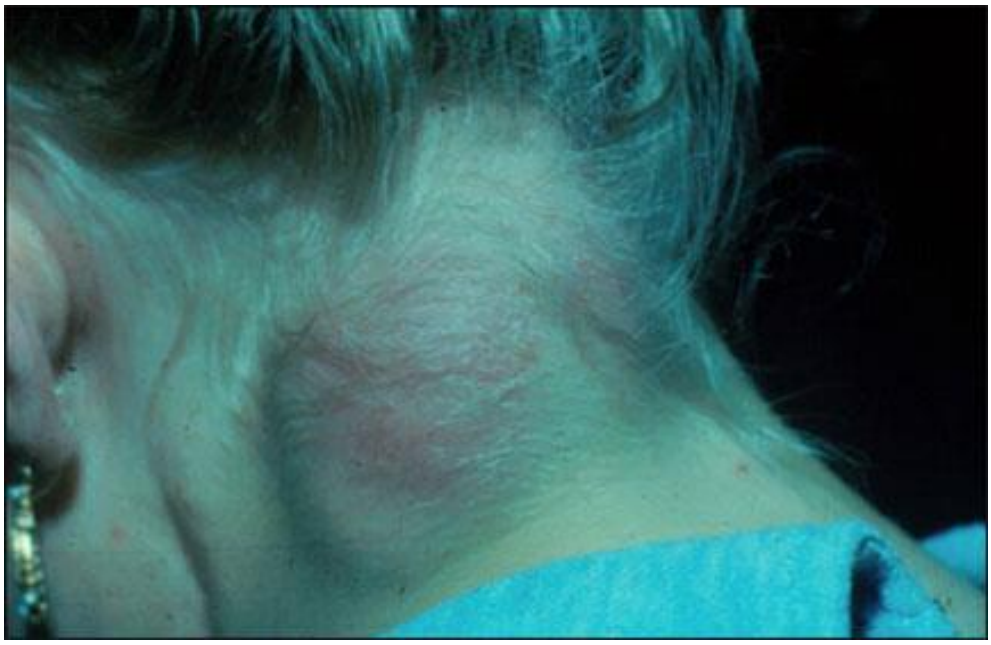


الشكل (1–3): إكزيما شديدة عند رضيع مُصَاب بمتلازمة HIES [1]

يكون الطفح الجلدي منتشراً وقد يصبح متصلباً، ويفتقر مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E عادةً إلى أعراض تأتبية شائعة مثل: الأزيز، والحساسية للطعام، وحمى القش Hey Fever وغيرها من التظاهرات التحسسية أو قصة عائلية للإصابة بالتأتب[6].

توجد علاقة ضعيفة بين النمط الجيني والنمط الظاهري في المرضى إيجابيي متغير STAT3، ولا ترتبط مستويات IgE بخطر الإصابة بالأعراض التأتبية عند مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E [1].

تُعزَى الحكة الشديدة إلى إطلاق الهيستامين من الخلايا البدينة الجلدية التي تستجيب للإصابة بالمبيضات Candida والمكورات العنقودية في الجلد[6]، ومدعومةً بتراكيز عالية من IgE في المصل، وغالباً ما تكشف خزعة الجلد عن ارتشاح بالحمضات، وغالباً ما تبدأ إنتانات الجلد (بما في ذلك الخراجات والدمل والتهاب النسيج الخلوي) في بداية الطفولة، وهذا ما يؤدي غالباً إلى التهاب العقد اللمفاوية، وتتطور خراجات المكورات العنقودية بشكلٍ شائع على الوجه والرقبة وفروة الرأس والمناطق المحيطة بهم[1].



الشكل (1–4): خراج بالعنقوديات على رقبة مريض مُصَاب بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E [1]

قد تبدو هذه الخراجات "باردة"، تفتقر إلى علامات وأعراض الالتهاب الكلاسيكية، أو قد تكون حمامية، دافئة، ومؤلمة. الكائنات الحية الدقيقة الأكثر شيوعاً التي تصيب الجلد في مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E هي العنقوديات المذهبة S. aureus والمبيضات البيض C. albicans [32]، ويظل سبب التباين في عرض الخراج غير واضح، مع وجود ارتباطات قليلة بين النمط الجيني والنمط الظاهري[33].

1-5-2- إنتانات الجيوب الأنفية والإنتانات الرئوية والإنتانات أخرى Sinopulmonary and other infections:

قد يعاني مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E من إنتانات هامة، ولا تظهر عليهم أعراض كالحمى ويشعرون بالراحة[34] وذلك بسبب ضعف الاستجابة الالتهابية وانخفاض إنتاج السيتوكينات[35]، وتُعَدُّ إنتانات الرئة ثاني أكثر الأعراض شيوعاً بعد التظاهرات الجلدية في AD-HIES بمتوسط عمر عند الإصابة الأولى يبلغ 10.5 شهراً (النطاق: 0–180 شهراً) في مسح وطني فرنسي[36]، وغالباً ما يعاني المرضى من إنتانات مزمنة في الجهاز التنفسي العلوي مع التهاب الجيوب الأنفية المستمر و/أو المتكرر والتهاب الأذن الوسطى القيحي والتهاب الخشاء، مما قد يتطلب تدخلاً جراحياً، **وتشمل العوامل الممرضة المُسبِّبة لهذه الإنتانات:**

1- **المكورات العنقودية المذهبة Staphylococcus aureus.**

2- **المبيضات البيض Candida albicans.**

3- **المستدمية النزلية Haemophilus influenza.**

4- **المكورات العقدية من المجموعتين A وB groups A and B streptococci.**

5- **جراثيم سلبية الغرام مثل الزائفة Pseudomonas، والفطور[1].**

- يمكن أن تكون الإنتانات الرئوية المتكررة التي تُسبِّبُها المكورات العنقودية المذهبة في الغالب مهددة للحياة[46]؛ حيث تمَّ الإبلاغ عن إنتانات رئوية انتهازية في حال الإصابة بالمتكيسة الرئوية لـ جيروفيسي Pneumocystis jirovecii، والرشاشيات Aspergillus، والزائفة Pseudomonas، وأنواع من جراثيم النوكارديا Nocardia، وكانت خراجات الرئة التي تمَّ الإبلاغ عنها في 19% من سلسلة واحدة من المرضى، ناتجةً بشكلٍ أساسي عن إنتانات بسبب

الإصابة بالزائفة أيروجينوزا Pseudomonas aeruginosa أو رشاشية فوميغاتوس Aspergillus fumigatus [30]، كما أنَّ مرضى AD-HIES مُعرَّضُون لخطر الإصابة في مرحلة متأخرة بأمراض فطرية رئوية غازية late-onset invasive pulmonary fungal disease [37].

- **<u>غالباً ما تترافق حالات الالتهاب الرئوي بمضاعفات بسبب حدوث:</u>** توسع قصبات، والنواسير القصبية الجنبية bronchopleural fistulae، وتكيسات هوائية رئوية pneumatoceles [38] (التي يمكن أن تكون مصابة بشكلٍ كبير بالرشاشيات Aspergillus أو بأنواع من الزائفات[39].
- **<u>الإنتانات الفطرية غير السلية شائعة عند مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المصابين بنقص STAT3 والذين أصيبوا بأمراض هيكلية في الشعب الهوائية مثل:</u>** توسع القصبات، والعقيدات، والتجاويف[40]، وتشمل العدوى الانتهازية الإضافية غير الرئوية في المرضى المصابون بـ نقص المناعة بشكلٍ كاف: داء المبيضات المخاطي الجلدي Mucocutaneous candidiasis والتي بدورها تؤثر على الغشاء المخاطي للفم أو المهبل، والتي غالباً ما تُسبِّب أظافر ضامرة بسبب عدوى بالمبيضات البيض مزمنة[38].



الشكل (1-5): التهاب أظافر فطري مخرب عند مريض مُصَاب بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E [1]

❖ **الفطور المتوطنة Endemic mycoses:** مثل الإنتان بالمستخفيات Cryptococcus infections (عادةً تُسبِّب إنتان سحايا)، والإنتان بداء النوسجات Histoplasmosis infections (عادةً ما تصيب الجهاز الهضمي)، والتهاب السحايا بالكروانيات Coccidioides meningitis.[1]

1-5-3- ملامح الوجه Facial features:

يشبه المرضى المصابون بعضهم البعض أكثر من أفراد أسرهم[32]، **ومن الخصائص المميزة هي:**

1- زيادة في عرض جناحي الأنف alar width (قاعدة أنف عريضة).

2- زيادة في عرض جسر الأنف broad nasal base.

3- بروز الجبهة protrusion of the forehead (frontal bossing).

4- شفة سفلية عريضة.

5– مسافة واسعة بين الزاويتين الخارجيتين للعينين wide outer canthal distances، وعينان غائرتان deep-set eyes.

6– وتُشكِّل الأنسجة الرخوة السميكة للوجه والأذنين والأنف قواماً عجينياً للجلد doughy consistensy (والذي غالباً ما يوصف بأنه "ملمح وجه خشن coarse facies" [1].

يمكن ملاحظة الجبهة البارزة والشفة السفلية والأنف العريض أثناء الطفولة، بينما يصبح قوام الجلد العجيني ملحوظاً على الوجه في غضون 2 إلى 5 سنوات[6,8]، ويميل هذا التشوه الخلقي Dysmorphia إلى التفاقم مع تقدم العمر.



الشكل (1–6): ملامح الوجه النموذجية في مريض مصاب بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي تُظهِر انفاً عريضاً broad nose، وشفة سفلية بارزة prominent lower lip، وجلداً إكزيمياً eczematoid skin ذو قوام عجيني doughy consistency [1].



الشكل (1–7): ملامح الوجه النموذجية لدى مريض مصاب بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E [1]



الشكل (1–8):" صورة لأب وابنته مصابان بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E السائدة جينياً (أي تظهر عند وجود نسخة واحدة من الجين المصاب)، ونلاحظ ملامح وجه الأب المميزة ذات الجبهة البارزة والعينين الغائرتين وقاعدة الأنف العريضة والمسافة الواسعة بين فتحتي الأنف[2].



الشكل (1–9): صورة لأم وابنها مصابان بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E السائدة جينياً، لاحظ ملامح وجه الأم المميزة حيث لديها تاريخ من خراجات عميقة متعددة استغرقت شهوراً للشفاء بعد شقها وتصريفها[2].

وتوجد هذه الميزات في 80% إلى 100% من مرضىAD-HIES ، وتصبح أكثر وضوحاً مع تقدم العمر، خاصة بعد البلوغ[32].

1–5–4– تشوهات الهيكل العظمي Skeletal abnormalities:

ارتبطت تشوهات الهيكل العظمي والأسنان، جنباً إلى جنب مع تأخر النمو بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E:

- **أسنان لبنية متبقية Retained primary teeth:** مما يؤدي إلى وجود صفين من الأسنان، وهو أمر شائع عند هؤلاء المرضى[41,42]، وقد تتطلب الخلع، ولُوحِظَت أيضاً تشوهات مثل: الحنك الصلب hard palate واللسان الظهري dorsal tongue [43].
- **ارتفاع مُعدَّل الإصابة بالجنف وهشاشة العظام Scoliosis and osteoporosis:** والذي يؤدي إلى حدوث كسور ناتجة عن صدمات طفيفة وتقدم العمر في متلازمة فرط الغلوبولين

المناعي E المرتبط بـ STAT3 [43]، وترتبط هذه النتائج بتكوين الخلايا البانية للعظام osteoclastogenesis ونقص تكوين العظام في الفئران والبشر[1]، كما تمَّ الإبلاغ عن حدوث فرط تمدد مفاصل Hyperextensible joints [32].

- **<u>كسور عظمية متكررة:</u>** وتحدث بعد صدمات طفيفة، وغالباً ما تؤثر على العظام الطويلةُ، ونلاحظ نقص تكوين العظام أو هشاشة العظام في معظم المرضى[44] وذلك عائد بسبب ارتشاف العظام بوساطة السيتوكين، وهذا مشابه لما يحدث للنساء بعد سن اليأس[45]، كما ارتبط انخفاض كثافة المعادن في عظم الكعبرة ولكن ليس كثافة المعادن في الورك والعمود الفقري بالكسور في إحدى الدراسات[44].

1-5-5- زيادة خطر الإصابة بالأورام الخبيثة Increased risk of malignancies:

- تمَّ الكشف عن الإصابة بأورام خبيثة عند 8% من مجموعة مكونة من 158 مريضاً مصاباً بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E مُحدَّد وراثياً genetically defined HIES، وكانا نسبة لمفوما لاهودجكن Non-Hodgkin lymphoma هي الأكثر شيوعاً (5%)[46]، ويبلغ الخطر التقديري مدى الحياة للإصابة بلمفوما لاهودجكن 5%، أي ما يقرب من ضعف المُعدَّل في عموم السكان[47]، ووجدت دراسات سابقة لـ 23 مريضاً مصاباً بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E مع اللمفوما، توفي 8 منهم على الأقل مباشرةً بسبب هذه المضاعفات في سلسلة حالات لاحقة، وحقَّق ثمانية مرضى مصابين بلمفوما لاهودجكن هجوع كامل بمتوسط مدة 11.5 سنة[48]، وتمَّ الإبلاغ عن أورام خبيثة أخرى بما في ذلك: سرطان الخلايا الحرشفية للفرج squamous cell carcinoma of the vulva بعد الإصابة بفيروس الورم

الحليمي البشري human papillomavirus (HPV) infection، وسرطانة غدية في الرئة مترافقة مع نقائل للكبد والعظم والحبل الشوكي، وتم ذكر سرطان الغدة الدرقية الحليمي papillary thyroid carcinomas أيضاً[49].

1-5-6- تشوهات عصبية Neurological abnormalities:

وصفت إحدى السلاسل وجود بقع محددة ذات شدة إشارة عالية في صور الرنين المغناطيسي للدماغ بالطور T2-الموزون focal T2-weighted hyperintensities on magnetic resonance imaging (MRI) of the brain عند 35 من أصل 50 مريضاً مصاباً بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E [50]، وإنَّ سبب هذه الآفات غير معروف، وفي سلسلةٍ أخرى ارتبط وجود ≤21 بؤرة ذات شدة إشارة عالية بالمادة البيضاء بانخفاض الدرجات في اختبارات المهارات المعرفية الشاملة والمهارات الإدراكية البصرية[51].

1-5-7- تشوهات الأوعية الدموية Vascular abnormalities:

تشير مراجعة منهجية إلى أنَّ الشذوذات الهيكلية للأوعية الدموية هي سمة سريرية رئيسية لمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E، وعلى الرغم من أنَّ مُعدَّل الانتشار prevalence الدقيق غير معروف[52]، ولُوحِظَت هذه التشوهات في جميع أنواع متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E الفرعية ولكن يبدو أنها أكثر شيوعاً في AR-HIES، وتكون هذه التشوهات إما وريدية أو شريانية، خلقية أو مُكتَسبة، وقد تُسبِّب اعتلالاً ووفيات كبيرة، بما في ذلك أمهات دم aneurysms وأمهات دم كاذبة pseudoaneurysms، وتشمل تشوهات الشريان الإكليلي في مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E الالتواء tortuosity والتمدد المُنتَبَذ ectatic dilation وأمهات الدم البؤرية focal aneurysms [52,53].

1-6- النتائج المختبرية Laboratory Findings:

إنَّ النتائج المختبرية الأكثر شيوعاً عند مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E هي: ارتفاع IgE في المصل وزيادة الحمضات في الدم المحيطي peripheral eosinophilia [5]، وإنَّ هذه النتائج ليست تشخيصية لمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E في حالة عدم وجود سمات سريرية نموذجية.

1-6-1- ارتفاع مستويات IgE في المصل Elevated serum IgE levels:

يعاني مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E دائماً تقريباً من ارتفاع مستويات IgE في المصل [5]، والتي تتراوح عادةً ما بين 1000 إلى > 50000 وحدة دولية/مل[30]، وغالباً ما يُستَخدم الحد الأدنى البالغ 2000 وحدة دولية/مل كحد فاصل على الرغم من أنَّه تمَّ الإبلاغ عن مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المصابون بمتغيرات STAT3 المُمرِضة لديهم مستويات IgE منخفضة تصل إلى 400 وحدة دولية/مل[54]، ولا ترتبط مستويات IgE في المصل بشدة المرض، وعادةً ما تكون مرتفعة حتى أثناء الطفولة[6]، وقد تظل مستويات IgE مستقرة أو تنخفض مع مرور الوقت، وتقترب من المستويات الطبيعية في بعض مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E البالغين، ومع ذلك فعادةً ما تظل عيارات IgE المضادة للمكورات العنقودية والمضادة للمبيضات مرتفعة، ويمكن أن تكون مفيدة تشخيصياً عند توفرها[55].

لا يتم اعتبار ارتفاع IgE في AD-HIES تابعاً لمسببات الحساسية، فعادةً ما يفتقر هؤلاء المرضى إلى تاريخ كبير من أمراض الحساسية من النوع المباشر immediate-type allergic disease، على عكس مرضى نقص DOCK8 [56]، وتتوافق نتائج اختبار وخز الجلد skin prick والنتائج السريرية للحساسية بشكلٍ عام مع نتائج IgE المشاهدة في AD-HIES، كما أنَّ نتائج اختبارات

الدم والجلد قابلة للمقارنةً مع تلك الخاصة بالأفراد الأصحاء[1].

1-6-2- ارتفاع تعداد الحمضات Elevated eosinophil counts:

غالباً ما يرتفع تعداد الحمضات قبل الإنتانات الحادة، وتمَّ الإبلاغ عن زيادة حمضات تصل إلى 40-50% من إجمالي عدد خلايا الدم البيضاء في بعض المرضى[30]، وعادةً ما تتجاوز المستويات التي لُوحِظَت في المرضى التأتبيين، وتمَّ العثور على الحمضات في بلغم مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E أثناء الإنتان الرئوي الحاد[55].

1-6-3- نتائج أخرى Other findings:

قد تكشف اختبارات فحص نقص المناعة الروتينية ما يلي عند مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E:

1- ارتفاع مستويات الغلوبولين المناعي Immunoglobulin D (IgD) D في بعض المرضى[21].

2- انخفاض تراكيز الغلوبولين المناعي Immunoglobulin G (IgG) G الفرعية في بعض المرضى[57].

3- ضعف الاستجابة للقاحات عديدات السكريد والبروتينية protein and polysaccharide immunizations في بعض المرضى[57].

4- مستويات المتممة الكلية الحالة للدم Total hemolytic complement، C3، و C4 طبيعية[5].

5- يكون إجمالي عدد خلايا الدم البيضاء طبيعياً في حالة عدم وجود التهاب حاد، ولا يتم ملاحظة نقص العدلات أو نقص الليمفاويات بدون عدوى[1].

1-7- التشخيص Diagnosis:

يعتمد تشخيص متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E على النتائج السريرية والمخبرية، والتي يتم تأكيدها من خلال تحديد عيب وراثي (على سبيل المثال متغير STAT3 المُمرِض) من خلال الاختبارات الجزيئية molecular testing [58]، ويتم التشخيص عادةً عند الأطفال الأكبر سناً أو البالغين المصابين بذات رئة بالمكورات العنقودية أو خراجات متكررة وإكزيما مزمنة، ولكن يمكن إجراء الاختبارات الجزيئية في مرحلة الطفولة بناءً على الطفح الجلدي الإكزيمائي المُميَّز عند الطفل المصاب بأفراد الأسرة **كما هو مُوضَّح في الشكل (1-3)**، وتكون القصة العائلية الإيجابية شائعة عادةً، حيث أفاد ما يقرب من نصف مرضى في شبكة الولايات المتحدة لأمراض عوز المناعة the United States Immunodeficiency Network (USIDNET) بأنه لديهم قصة عائلية لمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E [30]، ويُعَدُّ الاختبار الجزيئي أمراً بالغ الأهمية لتأكيد تشخيص AD-HIES.

يتوفر نظام تسجيل مجموع نقاط scoring system من معاهد الصحة الوطنية الأمريكية US National Institutes of Health (NIH) للمرضى الذين لديهم قصة عائلية لمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E **كما هو مُوضَّح في الجدول (1-1)**.

تبلغ حساسية النتيجة لـ مجموع النقاط 30 (87.5%) ونوعيتها (80.6%)، ويتم تعديل نظام التسجيل حسب العمر، حيث أنَّ بعض الخصائص في هذا النظام غير شائعة في مرحلة الطفولة والطفولة المبكرة، ومع ذلك قد لا يستوفي بعض الأطفال الصغار وحتى البالغين المصابين بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E معايير التسجيل، لذلك يجب إجراء الفحص الجزيئي عندما يوجد قصة عائلية لمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E وعندما يُظهِر المريض ميزات موحية بالإصابة حتى مع وجود مجموع نقاط < 30 نقطة.

الجدول (1–2): يوضح نظام تسجيل مع اختبارات سريرية ومخبرية للأفراد في العائلات المصابة بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E [58]									
النقاط	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
أعلى مستوى للغلوبولين المناعي E في المصل (وحدات دولية/مل)	200 >	200–500			501–1000				1001–2000	< 2000
خراجات جلدية	لا يوجد		1–2		3–4				4 <	
التهاب رئوي (نوبات على مدى الحياة)	لا يوجد		1		2		3		>3	
تشوهات في نسيج الرئة	غائب						توسع قصبات		كيسة هوائية	
أسنان لبنية متبقية Retained primary teeth	لا يوجد	1	2		3					
جنف، أقصى انحناء	°10 >		°10–14		°15–20				°20 <	
كسور في حال التعرض لرض خفيف	لا يوجد				1–2				2 <	
أعلى عدد للخلايا الحمضية (خلية/ميكروليتر)	700 >			700–800			< 800			
وجه مميز	غائب		موجود بشكلٍ طفيف			موجود				
تشوه في خط الوسط	غائب					موجود				
طفح جلدي عند حديثي الولادة	غائب				موجود					
إكزيما (أسوأ مرحلة)	غائب	خفيف	متوسط		شديد					
عدوى جهاز تنفسي علوي/سنة	1–2	3	4–6		5 <					
داء المبيضات	لا يوجد	فموي	أظافر		جهازي					
عدوى خطيرة أخرى	لا يوجد				شديد					
عدوى مميتة	غائب				موجود					
فرط التمدد	غائب				موجود					
لمفوما	غائبة				موجودة					
زيادة عرض الأنف (انحراف معياري)	1 >	1–2		2 <						
حنك مرتفع	غائب		موجود							
تصحيح الأعمار الصغيرة Young-age Correction (عاماً)	5 <			2–5		1–2		1 ≥		

تصحيح العمر الصغير Young-age correction: هو تعديل يتم إجراؤه على درجات بعض المعايير السريرية والمخبرية التي تتأثر بالعمر، وهذا ضروري لأنَّ بعض مظاهر HIES تكون أكثر شيوعاً في الأطفال الصغار وتقل مع تقدم العمر، وبدون هذا التصحيح قد يحصل الأطفال الصغار على درجات أعلى بشكلٍ غير صحيح مقارنةً بالبالغين الذين يعانون من نفس شدة المرض

إنَّ توجيهات التشخيص البديلة لمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المصاب بنقص STAT3 هي تحليل مستوى IgE الكلي، وعدد خلايا Th17، وخمس سمات سريرية أساسية (الالتهاب الرئوي المتكرر، طفح الوليد، كسور العظام المرضية، ملامح الوجه المميزة، والحنك المرتفع) باستخدام نظام تسجيل مجموع نقاط من معاهد الصحة الوطنية الأمريكية كما هو مُوضَّح في الجدول (1–1) والتاريخ العائلي:

1- **ممكن Possible:** IgE < 1000 وحدة دولية/مل بالإضافة إلى مجموع نقاط مُرجِّحَة > 30 للسمات الأساسية الخمس.

2- **مُحتَمل Probable:** استيفاء معايير "الممكن" بالإضافة إلى خلايا Th17 منخفضة إلى غائبة أو قصة عائلية مُؤكَّدة لمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E.

3- **مُؤكَّد Definitive:** استيفاء معايير "الممكن" بالإضافة إلى وجود متغير STAT3 المُمرِض[58].

تشير العناصر التالية بقوة إلى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المصاب بنقص STAT3:

- ملامح وجه نموذجية Typical facies (أوجه مميزة).
- خراجات أعضاء داخلية Internal organ abscesses.
- إنتانات شديدة Severe infections.
- تكيسات هوائية رئوية Pneumatoceles.
- إنتان الأظافر والمخاطية الجلدية بالمبيضات البيض Nail and mucocutaneous candidiasis.
- جنف Scoliosis.
- كسور عظمية Bone fractures [56].

1-8- تدبير متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E:

إنَّ تدبير متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E Hyperimmunoglobulin E Syndrome (HIES) والمعروفة أيضاً بمتلازمة جوب Job's syndrome يُمثّل تحدياً كبيراً بسبب الفهم غير الكامل لأسبابها الفيزيولوجية المرضية، والاعتماد على البيانات الرصدية والخبرة السريرية في علاجها، كما أن غياب التجارب العشوائية randomized trials يُعقِّد تطوير بروتوكولات علاجية مُوَّحدة، ويستلزم تدبير متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E بطريقة العلاج من قبل أكثر من أخصائي متعدد التخصصات نظراً لطبيعة المرض متعددة الأجهزة، **ويهدف علاج متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E بشكلٍ أساسي إلى هدفين:**

1- السيطرة على الحكة المميزة characteristic pruritus والتهاب الجلد الشبيه بالإكزيما eczematoid dermatitis.

2- الوقاية من العدوى الجهازية الشديدة systemic infections من خلال التشخيص المبكر والعلاج الشامل للعدوى الموضعية localized infections أو استخدام مضادات الميكروبات الوقائية[1].

1-8-1- العناية بالبشرة Skin Care:

يتم تدبير حالة التهاب الجلد الشبيه بالإكزيما eczematoid dermatitis بنفس الطريقة المُتّبعة لعلاج التهاب الجلد التأتبي، مع التركيز على ترطيب البشرة والسيطرة على الحكة pruritus control [59]، ويُعَدُّ الفحص الدقيق للآفات الجلدية للكشف عن أي علامات للعدوى infection أمراً بالغ الأهمية، ويُمكن أن تُساعد الغسولات المطهرة antiseptic washes مثل: حمامات التبييض المُخفَّفة diluted bleach baths أو استخدام الكلورهيكسيدين chlorhexidine في التقليل من استعمار

العنقوديات المذهبة، ومع ذلك يُمنَع استخدام السيكلوسبورين cyclosporine الفموي والبريدنيزون prednisone، ومثبطات الكالسينيورين الموضعية topical calcineurin inhibitors، والعلاج الضوئي phototherapy نظراً لضعف الاستجابة المناعية الفطرية والتكيفية innate and adaptive immune responses لدى المرضى[1].

1-8-2- الوقاية بالمضادات الحيوية Antimicrobial Prophylaxis:

يلعب الاستخدام الوقائي لدواء تريميثوبريم-سلفاميثوكسازول trimethoprim-sulfamethoxazole دوراً حيوياً في الوقاية من عدوى المكورات العنقودية الجلدية cutaneous staphylococcal infections، بما في ذلك: الخراجات abscesses، والتهاب الجيوب الأنفية sinusitis، والتهاب الأذن الوسطى otitis media، وربما ذات رئة pneumonia لدى مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E [60]، ويُوصى عادةً بالوقاية للمرضى الذين لديهم تاريخ من العدوى الشديدة و/أو المتكررة ، وتعتمد جرعة الدواء على مكون تريميثوبريم وتُشابه توصيات جرعة دواء علاج الورم الحبيبي المزمن chronic granulomatous disease وهي: من 5-8 ملغ/كغ/يوم من تريميثوبريم 5 ، ويُعطى فموياً على جرعتين مقسمتين، أو 120 ملغ/يوم للأعمار من 0-6 أشهر، 240 ملغ/يوم من 6 أشهر إلى 5 سنوات، 480 ملغ/يوم من 6-12 سنة، و 960 ملغ/يوم للمرضى > 12 سنة، ويستمر العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية طالما يعاني المريض من عدوى في: الجلد، أو الجهاز التنفسي، أو الأمعاء، وتُعَدُّ المراقبة الدورية لوظائف الكبد والكلية بالإضافة إلى إجراء تعداد دم كامل أمراً ضرورياً[1].

1-8-3- علاج العدوى Treatment of Infections:

تتطلب العدوى الجرثومية الشديدة علاجاً مكثفاً باستخدام المضادات الحيوية الجهازية، وقد يكون التصريف الجراحي ضرورياً، ويجب على الأطباء أن يكونوا على يقظة لمتابعة تطور ذات عظم ونقي

osteomyelitis، ويُشير ألم العظام عند الضغط المباشر إلى وجود التهاب عظم ونقي، ويستدعي إجراء دراسات تصوير شعاعي للتأكيد والتقييم، ويُعَدُّ عزل الكائن المُعدي وزرعه وتحديد حساسيته أمراً بالغ الأهمية، وخاصةً مع تزايد انتشار المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين-methicillin resistant S. aureus (MRSA) لدى هؤلاء المرضى[1].

غالباً ما تستجيب عدوى المبيضات الجلدية المخاطية المزمنة chronic mucocutaneous Candida infections بشكلٍ جيد للعلاج بمضادات الفطور الفموية والموضعية[59]، ويتم استخدام أنظمة مضادات الفطور الوقائية على غرار تلك المُستَخدمة مع مرضى فيروس نقص المناعة البشرية AIDS في بعض الأحيان[1].

1-8-4- السيطرة على المضاعفات الرئوية Control of Pulmonary Complications:

يُصَاب المرضى بقصور رئوي pulmonary insufficiency وتكيسات هوائية رئوية pneumatoceles ناجمة عن الإنتانات الرئوية الجرثومية المتكررة recurrent bacterial pneumonias، وقد يحدث قصور رئوي هام إذا أُصِيبَت عدة فصوص رئوية، وتُعَدُّ الوقاية بمضادات الجراثيم إجراءً وقائياً أساسياً، ويحتاج المرضى المصابون بتكيسات هوائية رئوية دائمة persistent pneumatoceles إلى إجراء فحوص سنوية لوظائف الرئة وصورة شعاعية للصدر، وقد تتطلب الريح الصدرية الكبيرة والدائمة إزالة جزء من الرئة segmental lung removal أو حتى استئصال الفصوص الرئوية lobectomy على الرغم من ندرة ذلك[60]، وقد تُسبِّب جراحة الرئة مضاعفات رئوية بما في ذلك الناسور القصبي الجنبي bronchopleural fistulae [61]، وتمَّ تسجيل حالة واحدة ناجحة لزراعة الرئة لعلاج التوسع القصبي الناجم عن الإصابة بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E [62].

1-8-5- العوامل المُعدِّلة للمناعة Immunomodulating Agents:

أظهر الإنترفيرون البشري المأشوب IFN غاما recombinant human interferon (IFN) gamma بعض النتائج الواعدة في عدد محدود من مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E، حيث أدَّى إلى انخفاض طفيف في مستويات IgE وانخفاض في إفرازات الجهاز التنفسي وأعراضه[63]، ومع ذلك فهناك حاجة إلى تجارب عشوائية مضبوطة randomized controlled trials لتأكيد هذه النتائج، ولا يُستخدم IFN-gamma بشكلٍ روتيني عند أغلب الخبراء، تمَّ إعطاء IFN-gamma بجرعات تُشابه لتلك المُستَخدمة في علاج مرض داء الورم الحبيبي المزمنchronic granulomatous disease بجرعة 50 ميكروغرام/م2 ثلاث مرات أسبوعياً تحت الجلد لمرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المصابين بعدوى رئوية[63] ممَّا أدى إلى تقليل أعراض وإفرازات الجهاز التنفسي، وتمَّ استخدام IFN-gamma أيضاً في مريضين مصابين بداء الرشاشيات الرئوية، وخضعا لاستئصال فص رئوي lobectomy والعلاج بمضادات الفطور، واستمر العلاج حتى خروجهم من المستشفى بعد أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع من الجراحة، ولا تزال الأبحاث جارية على IFN-gamma والإنترلوكين IL-17 [1].

لم يُظهِر الغلوبولين المناعي الوريدي عالي الجرعة High-dose intravenous immune globulin (IVIG) فوائد كبيرة بشكلٍ دائم لدى مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E، باستثناء المرضى المصابين بانخفاض مستويات الغلوبولين المناعي أو ضعف الاستجابة للقاحات عديدات السكريد والبروتينية[64]، بينما تشير بعض الدراسات إلى فائدة مُحتَملة لـ IVIG في حالات HIES المحمولة على مورثة جسدية سائدة AD-HIES [65]، وتُظهر دراسات أخرى مضبوطة تأثيراً ضئيلاً يقتصر بشكلٍ أساسي على الإكزيما eczema [66]، ونظراً للتكلفة العالية والآثار الجانبية المُحتَملة والإزعاج عند استخدام العلاج بـ IVIG، فإن استخدامه محصور عادةً في حالات الإكزيما المنهكة أو

المُضَعِفة للمناعة، أو انخفاض مُوثّق في مستويات IgG وضعف استجابة اللقاحات في حالات تفاقم مرض الرئة، وأشارت دراسة تعاونية أوروبية كبيرة إلى انخفاض مُحتَمل في عدوى الرئة وتلفها مع استخدام علاج IVIG [36].

يتطلب استخدام أومماليزوماب Omalizumab: وهو جسم مضاد وحيد النسيلة anti-IgE monoclonal antibody يمنع إطلاق الهيستامين بوساطة IgE حذراً عند مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E نظراً لارتفاع مستويات IgE لديهم بشكلٍ كبير، وتمَّ الإبلاغ عن استخدام ناجح في حالات قليلة[67]، وأظهر دوبيلوماب Dupilumab وهو مُثبّط لسلسلة ألفا لمستقبلات IL-4 IL-4 receptor alpha chain blocker نجاحاً في علاج التهاب الجلد التأتبي الشديد severe atopic dermatitis وغيرها من مضاعفات الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي لدى أكثر من عشرة مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E، كما تمَّ تجربة استخدام أجسام مضادة مُثبّطة لـIL-5 IL-5 blocking antibodies مثل: ريسليزوماب reslizumab وميبوليزوماب mepolizumab [68]، ولكن هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات.

1-9- المضاعفات Complications:

1- **المضاعفات الرئوية Pulmonary complications:** ناسور قصبي رئوي أو نزيف، وتُعَدُّ حالات طارئة جراحية.

2- **تعظم الدروز الباكر Craniosynostosis في العديد من مرضى AD-HIES.**

3- **حالات عرضية من الأورام الخبيثة:** بشكلٍ رئيسي في مرضى AR-HIES، ومعظمها ينشأ من الجلد، والمراقبة الدقيقة ضرورية.

4- **من بين 13 مريضاً مصابين بـ AR-HIES:** أُبلِغَ عن 5 حالات بأعراض في الجهاز العصبي

المركزي مرتبطة بتشوهات الأوعية الدموية (تضيق Stenosis، انسداد Occlusion، وتشكل أمهات دم Aneurysm formation، وتوفي 3 من هؤلاء المرضى الـ 5 نتيجة مضاعفات لاحقة (احتشاء دماغي، ونزيف تحت الغشاء العنكبوتي).

5- **<u>توسع لأم دم في الشريان الأبهر عند مراهقَين مصابين بـ AR-HIES:</u>** كما تم الإبلاغ عن أمهات دم في الشرايين الإكليلية لدى مريضَين يعانيان من AD-HIES كانا في العقد الخامس من العمر عند تشخيص أم الدم[2].

1-10- الإنذار Prognosis:

تبدو المضاعفات الرئوية المُعدِيَة هي السبب الرئيسي للوفاة لدى مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E وتليها اللمفوما Lymphoma.

- يمكن أن تُستعمر التكيسات الهوائية الرئوية Pneumatoceles بالفطور والجراثيم سلبية الغرام، بما في ذلك فطر الرشاشية المدخنة A. fumigatus والزائفة الزنجارية P. aeruginosa [34]، ويمكن أن تُسبب التكيسات الهوائية الرئوية المصابة التهاباً رئوياً لاحقاً، أو عدوى جهازية، أو نزيفاً رئوياً مفاجئاً، وقد يؤدي غزو الأوعية الدموية بواسطة الفطور إلى تشكل أمهات دم فطرية مع مضاعفات نزفية لاحقة في الرئتين وأعضاء أخرى[69].
- اللمفوما Lymphoma: إنذارها ضعيف نسبياً لدى مرضى HIES [69]، وخضع أحد المرضى الذين لديهم تاريخ من HIES لعملية زرع خلايا جذعية في الدم المحيطي Peripheral blood stem cell transplant لعلاج اللمفوما من نوع الخلايا البائية B cell lymphoma [70]، وبقي هذا المريض خالياً من الأعراض المرتبطة بـ HIES بعد عملية الزرع، ومع ذلك توفي لاحقاً بسبب التليف الرئوي الخلالي Pulmonary interstitial fibrosis المرتبط بعملية

الزرع، وتُظهر التقارير الحديثة بقيا جيدة للمفوما لاهودجكن Non-Hodgkin lymphomas [47].

1-11- موجز:

يركز تدبير متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E على العناية بالبشرة والوقاية من العدوى، والعلاج الفوري والشامل للعدوى، وتدبير المضاعفات الرئوية، وغالباً ما يُستخدم تريميثوبريم–سلفاميثوكسازول الوقائي للمرضى المصابين بعدوى جرثومية متكررة أو شديدة، وتتطلب العدوى الجرثومية والفطرية الهامة علاجاً مكثفاً باستخدام مضادات الميكروبات الجهازية بناءً على نتيجة الزرع الجرثومي وحساسيته.

الفصل الثاني: استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي في علاج متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E (متلازمة جوب)

Using Intravenous Immunoglobulin (IVIG) in Treatment of Hyperimmunoglobulin E Syndrome (HIES) (Job's Syndrome)

2-1- تمهيد:

تُعَدُّ متلازمة فرط الغلوبولين المناعي HIES E، والمعروفة أيضاً بمتلازمة جوب Job's Syndrome، اضطراباً نادراً من اضطرابات نقص المناعة البدئية، ويتميز بمجموعة مُعقَّدة من التظاهرات المناعية والسريرية، وتتمثل السِمة المميزة للمرض في ارتفاع مستويات الغلوبولين المناعي E IgE في المصل بشكلٍ ملحوظ، وغالباً ما تتجاوز 2000 وحدة دولية/ميلي ليتر IU/mL (International Units per milliliter)، إلا أنَّ الصورة السريرية تتجاوز مجرد تظاهرات حساسية بسيطة، وتشمل التهابات جلدية ورئوية مُتكررة، وتكيسات هوائية رئوية pneumatoceles في الرئتين، وسمات وجه مُميزة، وتشوهات عظمية، ومجموعة متنوعة من الاضطرابات المناعية الأخرى.، لذلك يجب معرفة الدور متعدد الأوجه للعلاج بالغلوبولين المناعي الوريدي IVIG في تدبير متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E، واستكشاف آليات عمله، والأدلة السريرية، وسلامة استخدامه[71].

2-2- مبادئ العلاج بالغلوبولين المناعي الوريدي في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E

Principles of IVIG Therapy in HIES:

يشمل العلاج بـ IVIG التسريب الوريدي للأجسام المضادة للغلوبولين المناعي G Immunoglobulin G (IgG) المُجمعة والمُنقَّاة والمُستمدة من بلازما آلاف المُتبرعين الأصحاء، وتخدم هذه الطريقة العلاجية غرضاً مُزدوجاً في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E وهي: التمنيع المنفعل والتعديل المناعي[72].

- **التمنيع المنفعل Passive Immunization:** غالباً ما يُظهِر مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E ضعفاً في الاستجابات المُضادة للأجسام المُضادة لمُستضدات مُحدَّدة وذلك على الرغم من ارتفاع مُستويات IgE الكُلية، ويُكمِّل IVIG هذا النقص مُباشرةً من خلال توفير طيف واسع من الأجسام المُضادة IgG الوظيفية، مما يُعزِّز الاستجابة المناعية الخلطية، ويُحسِّن من عملية ابتلاع وقتل مُجموعة واسعة من مُسببات الأمراض pathogens، ويُعَدُّ هذا أمراً بالغ الأهمية بشكلٍ خاص في التخفيف من حدة العدوى المُتكررة (والتي تُمثل مصدراً مهماً للإمراضية في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E)[72].
- **التعديل المناعي Immunomodulation:** يمتد تأثير IVIG إلى ما هو أبعد من مجرد استبدال الأجسام المُضادة، حيث يُمارس تأثيراً في التعديل المناعي مُعقد، ويتفاعل مع مُكونات مُختلفة من الجهاز المناعي لاستعادة التوازن والتخفيف من اضطراب التنظيم الذي يُميز متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E، **وتشمل هذه التفاعلات:**
  - **حصار مُستقبلات Fc Fc Receptor Blockade:** حيث يرتبط IVIG بمُستقبلات

Fcعلى الخلايا المناعية بما في ذلك البلاعم والعدلات، مما يمنع بشكلٍ تنافسي ارتباط الأجسام المُضادة الذاتية والمعقدات المناعية، ويعمل هذا الحصار على تهدئة سلسلة الالتهابات ويُقلِّل من تلف الأنسجة الناتج عن التنشيط المناعي الشاذ.

- **تنظيم السيتوكينات Cytokine Regulation:** يُمكن لـ IVIG تعديل إنتاج أنواع مُختلفة من السيتوكينات، سواءً المُسبِّبة للالتهابات أو المُضادة للالتهابات، وهذا بدوره يُحوِّل توازن السيتوكينات نحو حالة أكثر تنظيماً، ويُمكن أن يُخفِّف هذا من الاستجابات الالتهابية المُفرِطة التي تُلَاحظ في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E، والتي تُساهم في تلف الأنسجة والإنتانات المُتكررة.
- **تحريض الاستماتة Apoptosis Induction:** يُمكن لـ IVIG الارتباط بمُستقبلات Fas على الخلايا اللمفاوية المُفعَّلة، مما يُؤدي إلى الاستماتة (الموت الخلوي المُبرمج) ويُقِّلل من عدد الخلايا المناعية ذاتية التفاعل، وتُساهم هذه الإزالة المُستهدِفة للخلايا المناعية المُختلَّة وظيفياً في استعادة التوازن المناعي[73].

2-3- خطوات وطرق إعطاء الغلوبولين المناعي الوريدي في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E:

يتطلب تنفيذ العلاج بـ IVIG في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E دراسة مُتأنية لاحتياجات المريض الفردية والسياق السريري، **وبالرغم من وجود اختلافات إلا أنَّ طرق الإعطاء العامة نشمل ما يلي:**

1- **اختيار المريض Patient Selection:** يُعَدُّ تحديد المرضى الأكثر احتمالاً للاستفادة من العلاج بـ IVIG أمراً بالغ الأهمية، وتُوجِّه عوامل مثل: (تواتر وشدة العدوى، والاستجابة

للعلاجات السابقة (بما في ذلك المُضادات الحيوية الوقائية)، ووجود مُضاعفات مُحدَّدة مثل الإصابة الرئوية) عملية الاختيار هذه.

2- **الجرعة والتواتر Dosage and Frequency:** يتطلب تحديد الجرعة المُثلى من IVIG وتواتر الإعطاء اتباع نهجاً شخصياً، وتتراوح جرعات البدء النموذجية من 400–600 ملغ/كغ من وزن الجسم، وتُعطى كل 3–4 أسابيع، ويتم إجراء التعديلات بناءً على: الاستجابة السريرية، ومُستويات IgG الصغرى، وتحمل المريض للعلاج.

3- **طريقة ومُعدَّل الإعطاء Route and Rate of Administration:** يُعطى IVIG عن طريق الوريد، وتبدأ مُعدَّلات التسريب ببطء وتزداد تدريجياً حسب التحمل لتقليل خطر تفاعلات التسريب.

4- **مراقبة وتدبير الآثار الجانبية Monitoring and Management of Side Effects:**

تُعَدُّ المراقبة الدقيقة أثناء وبعد عمليات تسريب IVIG ضرورية لتحديد ردود الفعل العكسية المُحتَملة وتدبيرها، ويُمكن أن تتراوح هذه التفاعلات من خفيفة (صداع، حمى، قشعريرة) إلى شديدة (صدمة تأقية Anaphylaxis)، ويتم تنفيذ استراتيجيات التدبير المُناسبة (بما في ذلك: العلاج المُسبَق بـ مُضادات الهيستامين، وخافضات الحرارة، والكورتيكوستيروئيدات) بالإضافة إلى تعديل مُعدَّل التسريب حسب الحاجة[74].

2-4- الدليل السريري والتوجيهات Clinical Evidence and Guidelines:

في حين أن التجارب العشوائية المضبوطة Randomized Controlled Trials واسعة النطاق تُمثل تحدياً نظراً لندرة متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E، فقد قدمت العديد من الدراسات القائمة

على الملاحظة وسلاسل الحالات أدلة تدعم فعالية IVIG، **وتشير هذه الدراسات إلى أن IVIG يمكنه:**

1- **تقليل تواتر وشدة العدوى Reduce Infection Frequency and Severity:** أظهرت الدراسات باستمرار انخفاضاً كبيراً في حالات الإصابة بالتهاب الرئة، وخراجات الجلد، والإنتانات الأخرى لدى مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E الذين يتلقون العلاج بـ IVIG، وبالتالي يؤدي إلى حصول تحسن كبير في جودة الحياة للمريض، ويُقلِّل من خطر حدوث مضاعفات طويلة الأمد.

2- **تحسين وظائف الرئة Improve Pulmonary Function:** أبلغت بعض الدراسات عن تحسينات في معايير وظائف الرئة، بما في ذلك حجم الزفير القسري في الثانية الواحدة Forced Expiratory Volume in one second (FEV1) والسعة الحيوية القسرية Forced Vital Capacity (FVC) لدى مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المصابين بتظاهرات رئوية، ويشير هذا إلى دور مُحتَمل لـ IVIG في التخفيف من تلف الرئة التدريجي الذي يُلَاحظ غالباً لدى هؤلاء المرضى.

توصي التوجيهات الصادرة عن منظمات مثل الأكاديمية الأمريكية للحساسية والربو والمناعة American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) والجمعية الأوروبية لأمراض نقص المناعة European Society for Immunodeficiencies (ESID) بصفة عامة بالنظر في العلاج باستخدام IVIG لمرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E المصابين بعدوى متكررة أو شديدة، وخاصةً أولئك المصابون بإصابة رئوية[75].

2-5- النتائج قصيرة وطويلة المدى Short-Term and Long-Term Outcomes:

غالباً ما تكون نتائج العلاج بـ IVIG قصيرة المدى إيجابية، مع حدوث تحسن ملحوظ في مُعدَّل العدوى، وأعراض أخرى في غضون بضعة أشهر من بدء العلاج، أما النتائج طويلة المدى فهي أقل وضوحاً نظراً للعدد المحدود من دراسات المتابعة طويلة المدى، ومع ذلك فقد أظهر العلاج المستمر بـ IVIGفوائد مستدامة في العديد من الحالات، مما يمنع تقدُّم المرض ويحافظ على الانخفاض في العبء الناجم عن العدوى، ومن المهم ملاحظة أن بعض المرضى قد يعانون من ترقي المرض على الرغم من العلاج، مما يؤكد الحاجة إلى المراقبة المستمرة واستراتيجيات العلاج الفردية[76].

2-6- المضاعفات والآثار الجانبية Complications and Adverse Effects:

على الرغم من أنه آمن بشكلٍ عام وجيد التحمل، إلا أن العلاج بـ IVIG يمكن أن يكون مصحوباً بمضاعفات وآثار جانبية مُحتَملة:

1- **تفاعلات التسريب Infusion Reactions:** تُعَدُّ هذه هي الأحداث الجانبية الأكثر شيوعاً، وتتراوح من خفيفة (صداع، حمى، قشعريرة) إلى شديدة (صدمة تأقية (على الرغم من ندرتها))، ويمكن للمراقبة الدقيقة والعلاج الوقائي تقليل خطر وشدة هذه التفاعلات.

2- **الحوادث الخثارية الانسدادية Thromboembolic Events:** تمَّ ربط العلاج بـ IVIG بزيادة طفيفة في خطر حدوث جلطات دموية، خاصةً عند المرضى المصابين بعوامل خطر موجودة مسبقاً، ويُعَدُّ التقييم الدقيق لعوامل الخطر واتخاذ التدابير الوقائية المناسبة أمراً بالغ الأهمية

لهؤلاء الأفراد.

3- **فقر الدم الانحلالي Hemolytic Anemia:** في حالات نادرة يمكن أن يؤدي IVIG إلى تدمير خلايا الدم الحمراء، مما يؤدي إلى فقر الدم، وتُعَدُّ مراقبة علامات انحلال الدم أمراً مهماً، وقد يلزم تعديل العلاج أو إيقافه إذا حدث ذلك.

4- **الإنتانات المنقولة Transmissible Infections:** على الرغم من وجود إجراءات فحص صارمة للمتبرعين وإجراءات تعطيل الفيروسات، إلا أنَّ هناك خطراً نظرياً لانتقال العدوى من خلال منتجات IVIG، ولقد قللت عمليات التصنيع الحديثة هذا الخطر بشكلٍ كبير، لكنَّه يظل احتمالاً نظرياً[77].

2-7- مبررات العلاج بالغلوبولين المناعي الوريدي في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E:

Rationale for IVIG Therapy in HIES:

تعود مبررات استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E بسبب قدرته على معالجة العديد من الجوانب الفيزيولوجية المرضية الرئيسية للمرض:

1- **استكمال مستويات الأجسام المضادة الناقصة Supplementing Deficient Antibody Levels:** غالباً ما يُظهِر مرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E على الرغم من ارتفاع IgE ضعفاً في المناعة الخلطية مع استجابات منخفضة أو غائبة للأجسام المضادة لمُسبِّبات أمراض مُحدَّدة، ويوفر الغلوبولين المناعي الوريدي بشكلٍ مباشر أجساماً مضادة IgG خارجية لاستكمال هذا النقص، ممَّا يُعزِّز عملية الابتلاع وقتل مُسبِّبات الأمراض.

2- **تعديل سوء التنظيم المناعي Modulating Immune Dysregulation:** تساعد التأثيرات المُعدِلة للمناعة لـ الغلوبولين المناعي الوريدي بما في ذلك: (حصار مستقبلات Fc، وتنظيم السيتوكينات، وتحريض الاستماتة في الخلايا المناعية المُنشَّطة) على استعادة التوازن المناعي والتخفيف من الالتهاب المفرط المرتبط بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E.

3- **الفوائد السريرية الملحوظة Observed Clinical Benefits:** تشمل الأدلة السريرية التي تدعم استخدام IVIG في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E: (انخفاض تواتر وشدة العدوى، والتحسن المُحتَمل في السيطرة على الإكزيما، وتحسين جودة الحياة)، وتؤكد هذه الفوائد قيمة IVIG كخيار علاجي[78].

2-8- الجرعة والإعطاء في متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E Dosage and Administration in HIES:

لا تزال الجرعة المثلى وتواتر IVIG لمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E مجالاً للبحث المستمر، ويتم تخصيص الجرعة بناءً على: (خصائص المريض، وشدة المرض، والاستجابة السريرية)، وتتضمن الأنظمة النموذجية: الإعطاء عن طريق الوريد كل 3-4 أسابيع، بجرعات تتراوح ما بين 400 إلى 800 ملغ/كغ من وزن الجسم لكل جرعة[79].

2-9- السلامة والتحمل Safety and Tolerability:

يُعَدُّ IVIG آمناً بشكلٍ عام، وجيد التحمل، ومعظم الارتكاسات الناجمة عنه خفيفة وعابرة، وتحدث أثناء التسريب أو بعده بوقتٍ قصير، وتشمل الآثار الجانبية الشائعة: الصداع، والحمى، والقشعريرة، والغثيان، والتعب، ويمكن لـ (العلاج الوقائي وتعديل مُعدَّلات التسريب) التخفيف من هذه الارتكاسات، أما الآثار الجانبية الخطيرة مثل (الصدمة التأقية، والحوادث الخثارية الانسدادية

Thromboembolic events، والقصور الكلوي) فهي نادرة ولكنها تتطلب مراقبة وتدبير دقيقين[80].

2-10- موجز:

برز العلاج بـ IVIG كخيار علاجي قيم لتدبير متلازمة فرط الغلوبولين المناعي .Eمن خلال استكمال أوجه نقص الأجسام المضادة، وتعديل اضطراب التنظيم المناعي، وتقليل عبء العدوى، يساهم IVIG بشكلٍ كبير في تحسين جودة الحياة للأفراد المصابين بهذا الاضطراب المعقد. في حين أنَّه آمن بشكلٍ عام وجيد التحمل، إلا أن المراقبة الدقيقة للآثار الجانبية المُحتَملة ضرورية. يُعَدُّ البحث المستمر واستراتيجيات العلاج الفردية أمراً بالغ الأهمية لتحسين استخدام IVIG واستكشاف طرق علاجية واعدة أخرى لمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي E.

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق

Objective, Design, Materials and Methods of the Research

1-1- تمهيد:

في هذا الفصل سنتحدث عن هدف البحث وتصميمه والمواد والطرائق المتبعة في البحث.

1-2- خلفية البحث:

إنَّ متلازمة فرط IgE هي اضطراب مَناعيّ وراثي بدئي، يتميز بإنتانات رئوية متكررة وخراجات جلدية وطفح إكزيمائي وتكون مستويات الغلوبولين المناعي E مرتفعة جداً (<2000 وحدة دولية)، بالإضافة لوجود اضطرابات في العملية الالتهابية وعيوب تنظيم المناعة المرتبطة بها[1].

لا يُعرَف مُعدَّل الإصابة الدقيق، لكن يقدر أنه يتراوح ما بين 1/500000-1/100000 [36,58].

يمكن لهذه المتلازمة أن تكون موّرثة بإحدى طريقتين: **الأولى** وراثة جسمية سائدة (تنجم عن طفرة STAT3 وتتضمن إصابة هيكلية وإصابة النسيج الضام وتشوهات رئوية بالإضافة للإنتانات الرئوية والإكزيما، **والثانية** وراثة جسدية متنحية (يفتقر للخصائص الجسدية ويتميز بإنتانات فيروسية متكررة ومضاعفات عصبية).

يشمل تدبير المرضى العناية بالجلد والوقاية من العدوى والعلاج السريع والكامل للعدوى (العلاج الوقائي باليتريميثوبريم – سلفاميثوكسازول) والسيطرة على المضاعفات الرئوية[1].

تم استخدام عوامل مُعدِّلة للمناعة حيث تمَّ إعطاء إنترفيرون غاما البشري المعاد تركيبه لعدد قليل من المرضى، مما أدى إلى انخفاض طفيف في مستويات IgE وانخفاض إفرازات الجهاز التنفسي

والأعراض[81,82].

إنَّ العلاج بالغلوبولينات المناعية ما زال محط جدل حيث أنه لم يثبت بشكلٍ أكيد أن استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي بجرعات عالية يوفر فائدة كبيرة، باستثناء أولئك الذين لديهم مستويات منخفضة من الغلوبولين المناعي أو استجابات لقاح منخفضة بشكلٍ كبير لمستضدات البروتين و/أو عديد السكاريد[59,64]، وقد أظهرت دراسات أخرى تأثيراً ضئيلاً فقط، في المقام الأول على الإكزيما [66,83]، وقد أشارت دراسة أوروبية تعاونية كبيرة إلى أن بعض الانخفاض في إنتانات الرئة وتلف الرئة كان على الأرجح نتيجة للعلاج بالغلوبولينات المناعية الوريدية[65].

1-3- تساؤلات البحث:

في هذه الدراسة سنحاول الإجابة عن السؤال الآتي:

- ما هي فائدة تطبيق IVIG لدى الأطفال المُشخَّص لهم متلازمة فرط IgE؟.
- ما هي النتائج العلاجية بعد إيقاف العلاج بالغلوبولينات المناعية؟.

1-4- هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة نتائج تطبيق IVIG لدى الأطفال المُشخَّص لهم متلازمة فرط IgE.

1-5-عينة الدراسة:

الأطفال المصابين بمتلازمة فرط IgE المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق في المدة ما بين 1/آذار/2023 م إلى 1/أيلول/2024 م، **والذين تحققت لديهم المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- ❖ العمر ≥ 13 عاماً.
- ❖ **الأطفال المُشخَّص لديهم فرط الغلوبولين المناعي IgE عبر وجود الآتي:**

- خراجات عنقودية متكررة في الجلد والرئتين والمفاصل.
- ملامح الوجه الخشنة.
- ارتفاع IgE في المصل > 1000 وحدة دولية/مل.

معايير الاستبعاد:

☒ رفض ذوي الطفل المشاركة في البحث.

☒ عدم اكتمال البيانات.

1-6- مواد الدراسة وطرائقها:

نمط الدراسة: دراسة تجريبية سريرية A Clinical Trial Study.

مكان الدراسة: مشفى الأطفال الجامعي بدمشق/سوريا.

زمان الدراسة: المدة الممتدة من 1/آذار/2023 م إلى 1/أيلول/2024 م.

متغيرات الدراسة:

1- الجنس.

2- العمر.

3- العمر عند التشخيص.

4- السوابق المرضية والجراحية.

5- الموجودات المرضية.

6- نتائج الاستقصاءات المخبرية (IgE)، عند البدء وبعد ثلاثة أشهر وبعد ستة أشهر وبعد ثلاثة أشهر من إيقاف العلاج.

7- حالة الإنتان والإصابة الجلدية خلال مراحل البحث.

طريقة الدراسة ومراحل العمل:

بعد الحصول على الموافقة على إجراء البحث من قبل إدارة المشفى، وموافقة ذوي الطفل على الاشتراك في البحث تمَّ إجراء الآتي:

❖ **أخذ قصة سريرية:**

- الجنس.
- العمر.
- العمر عند التشخيص.
- السوابق المرضية والجراحية.
- الموجودات المرضية.
- نتائج الاستقصاءات المخبرية (IgE).

❖ تم تطبيق العلاج بالغلوبولين المناعي الوريدي بجرعة شهرية 1غ/كغ لمدة ستة أشهر.

❖ متابعة نتائج العلاج (مُعدَّل الإنتان، الإصابة الجلدية، معايرة مستويات IgE) بعد ثلاثة أشهر ثم بعد ستة أشهر، ثم أوقف العلاج لمدة ثلاثة أشهر وتمت إعادة التقييم.

❖ دُوِّنَتْ المعلومات على استمارة خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات أدخلت إلى الحاسوب ودُرِسَت إحصائياً باستخدام برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) الإحصائي (حُسب التواتر لمختلف المتغيرات ونسبته، ومُثلت القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي)، واعتُمِدَ الاختبار الإحصائي Paired Samples T Test لدراسة الفرق بالمتغيرات خلال مراحل البحث، واعتُمِدَت قيمة $P\leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي مهم، واستُخلصت النتائج، ثم قُورِنَت مع نتائج دراسات عالمية مشابهة.

❖ **تم وضع الاستنتاجات والتوصيات.**

1-7- الاعتبارات الأخلاقية:

تم الحصول على موافقة إدارة مشفى الأطفال الجامعي على إجراء البحث، ولن يتم ذكر أية معلومات شخصية أو الكشف عن هوية المرضى، كما تمَّ أخذ الموافقة المستنيرة من ذوي الأطفال على الاشتراك في البحث.

1-8- حجم العينة:

بسبب قلة الحالات المعالجة بالغلوبولينات المناعية لمدة ستة أشهر متتالية سيتم تضمين جميع المرضى التي تحققت لديهم معايير البحث.

وفيما يأتي نسخة عن استمارة البحث والموافقة المستنيرة:

استمارة بحث: نتائج المعالجة بالغلوبولين المناعي الوريدي في متلازمة فرط IgE				
الاسم:		الجنس:	رقم الإضبارة:	
تاريخ الولادة:		تاريخ التشخيص:	رقم الاستمارة	
السوابق المرضية:				
السوابق الدوائية:				
الموجودات المرضية				
مراحل المتابعة				
	Baseline	Third month	Sixth month	Ninth month
IgE IU/mL				
IgE>2000 IU/mL				
Recurrent infection				
Skin improvement				
ملاحظات				

منظم الاستمارة:

د. علي إبراهيم مصطفى

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه:

(نتائج المعالجة بالغلوبولين المناعي الوريدي في متلازمة فرط IgE)

أنا الطبيب علي إبراهيم مصطفى في قسم الأطفال في كلية الطب البشري جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى دراسة نتائج المعالجة بالغلوبولين المناعي الوريدي في متلازمة فرط IgE في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، و يتضمن هذا البحث أخذ قصة مرضية مفصلة وإجراء فحص سريري كامل للطفل وإجراء الفحوص المخبرية، ثم يخضع الطفل للعلاج بالغلوبولينات المناعية بجرعة 1غ/كغ شهرياً لمدة ستة أشهر، وستتم متابعة النتائج خلال فترة العلاج وبعد ثلاثة أشهر من إيقاف العلاج، وفي حال ظهور أعراض أو علامات تشير لحدوث اختلاطات سيتم تدبيرها وإيقاف العلاج عند الحاجة.

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات هامة تساعدنا في تطوير طرق العلاج، وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء).

كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة، وعليه المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم ، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستمارة مشكوراً.

الموافقة على المشاركة:

لقد أطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة ، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر، وعليه أوقع:

الرقم المتسلل للطفل المشارك

توقيع ولي الأمر:

التاريخ : / /

ملاحظة :بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تمَّ شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

1-9- طرق التحليل الإحصائي:

بعد الانتهاء من جمع البيانات أدخلت بشكلٍ دوري إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي اعتُمد في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية الآتية:

❖ **المتوسط الحسابي $\overline{X}$ (Mean):**

ويحسب من العلاقة الآتية

$$\overline{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

حيث: $\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

Xi: مفردات العينة.

n : عدد المفردات

❖ **الانحراف المعياري σ (S.D):** ويحسب بالعلاقة الآتية: حيث σ : الانحراف المعياري.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\overline{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

Xi: مفردات العينة.

n :عدد المفردات.

$\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

❖ حُسبت التواترات لمختلف المتغيرات ونسبتها، ومُثلت القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري).

❖ اعتُمِدَ الاختبار الإحصائي Paired Samples T Test لدراسة الفرق بالمتغيرات خلال مراحل البحث، واعتُمِدَت قيمة $P \leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي مهم.

❖ تم تقييم الاختلاف في تواتر المتغيرات الاسمية بواسطة اختبار Fisher's exact test، بينما

تمت مقارنةً المتغيرات المستمرة بواسطة اختبار One-way ANOVA test للمقارنةً بين المجموعتين، تمَّ حساب معامل الارتباط correlation coefficient (r) لقياس قوة ونوع العلاقة بين المتغيرات باستخدام قانون وسبيرمان Spearman Correlation (تأخذ r قيمة ما بين 1 إلى –1، ويتم تحديد قوة العلاقة بحيث أنه كلما كانت النتيجة أقرب إلى القيمة صفر تكون العلاقة ضعيفة وكلما كانت أقرب إلى 1 أو –1 تكون العلاقة أقوى، أما نوع العلاقة فيُحدَّد من إشارة القيمة فعندما تكون قيمة r إيجابية تكون العلاقة طردية بينما تكون العلاقة عكسية عندما تأخذ r قيمة أصغر من الصفر أي سلبية)، حيث اعتُمِدَت قيمة $P\leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي مهم.

- ❖ تم استخدام تحليل الانحدار اللوجستي لتحديد عوامل الخطر للوفاة في المشفى وخلال 90 يوماً، وتم تقدير نسبة الخطر hazard ratio (HR) باستخدام تحليل الانحدار كوكس Cox regression.

1-10- موجز:

في نهاية هذا الفصل نكون قد ألقينا الضوء على هدف الدراسة والطرق المتبعة مع تعريف مُفصَّل بآلية العمل والطرق الإحصائية المُتَّبعة في البحث للوصول إلى إجابة عن السؤال البحثي.

الفصل الثاني: النتائج Results

2-1- تمهيد:

في هذا الفصل سنعرض النتائج التي توصلنا إليها في البحث، حيث أنه في بداية البحث تم تضمين 29 طفلاً في البحث، وقد توفيت طفلة بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج بسبب إصابتها بإنتان دم، وكذلك توفيت طفلة أخرى بعد بدء العلاج بأربعة أشهر بسبب إصابتها بالتهاب سحايا فطري، لذا في البداية تم تضمين بياناتها في المرحلة الأولى للبحث وبعد ثلاثة أشهر ثم استبعدتا من الدراسة الإحصائية في المتابعة بعد ستة أشهر وكذلك بعد تسعة أشهر، وبدراسة البيانات إحصائياً باستخدام برنامج SPSS، **ووصلنا إلى النتائج الآتية:**

2-2- النتائج:

2-2-1- دراسة العمر والجنس في عينة البحث:

الجدول (2-1): دراسة العمر والجنس في عينة البحث		
العمر	**Mean**	**Sd.**
Age (years)	**8**	**2.29**
الجنس	**N.**	**%**
Female	**12**	**%41.4**
Male	**17**	**%58.6**

من الجدول (2-1) نلاحظ الآتي:

- بلغ متوسط أعمار المرضى 8±2.29 عاماً.
- نسبة الذكور أكبر قليلاً من نسبة الإناث.

2-2-2- دراسة الموجودات المرضية في عينة البحث:

الجدول (2-2): دراسة الموجودات المرضية في عينة البحث		
%	N.	
%100	29	Eczema
%93.1	27	Skin infection
%55.2	16	Cold abscess
%100	29	Pneumonia
%58.6	17	Pneumatocele
%41.4	12	Bronchiectasis
%48.3	14	Chronic otitis media
%34.5	10	Lymph node abscesses
%86.2	25	Candidiasis
%93.1	27	Distinctive facial features
%27.6	8	Retained primary teeth
%34.5	10	Abnormal bone fractures
%44.8	13	Hyperextensibility
%24.1	7	Scoliosis
%3.4	1	Lymphoma suspicion
%100	29	Recurrent infection

من الجدول (2-2) نلاحظ الآتي:

- ❖ جميع المرضى كان لديهم إكزيما جلدية وقصة إنتان رئوي وعدوى متكررة.
- ❖ 93.1% لديهم قصة إنتان جلدي وملامح وجه مميزة.
- ❖ 86.2% لديهم إنتان فطري بالمبيضات.
- ❖ حوالي 58.6% أُصِيبَ بكيسة هوائية في الرئة.
- ❖ 55.2% أُصِيبَوا بخراجات باردة (بدون ترفع حراري).

- ❖ أُصِيبَ 48.3% بالتهاب أذن وسطى مزمن.
- ❖ 44.8% كان لديهم فرط تمدد مفاصل.
- ❖ كانت نسبة انتشار التوسع القصبي 41.4%.
- ❖ أُصِيبَ 34.5% بخراجات متكررة في العقد اللمفية.
- ❖ 34.5% كان لديهم مشاكل في الهيكل العظمي، و27.6% بقيت لديهم الأسنان اللبنية.
- ❖ كان لدى 24.1% جنف.
- ❖ مريض واحد كان هناك شك بإصابته باللمفوما.

2-2-3- دراسة تأثير العلاج بالغلوبولينات المناعية خلال مراحل البحث:

الجدول (2-3): دراسة تأثير العلاج بالغلوبولينات المناعية خلال مراحل البحث									
Skin improvement		Recurrent infection		IgE>2000 IU/mL		IgE IU/mL			
%	N.	%	N.	%	N.	Sd.	Mean		
%0	29/0	%100	29/29	%100	29/29	10573	12908	(29)Baseline	
%72.4	29/21	%34.5	29/10	%41.4	29/12	4989	4968	(29)Third m	
%70.4	27/19	%29.6	27/8	%18.5	27/5	1616	1997	(27)Sixth m	
%18.5	27/5	%85.2	27/23	%85.2	27/23	11283	12915	(27)Ninth m	
0.001>		0.001>		0.001>		0.001>		Baseline V. Third m	P
0.999		0.770		0.074		0.006		Third m V. Sixth m	
0.001>		0.001>		0.001>		0.001>		Sixth m V. Ninth m	
0.001>		0.001>		0.001>		0.001>		Baseline V. Sixth m	
0.019		0.038		0.038		0.931		Baseline V. Ninth m	

من الجدول (2-3) نلاحظ الآتي:

- بلغ متوسط تركيز IgE عند خط الأساس قبل بدء العلاج 12908±10573 وحدة دولية/مل، وقد انخفض بعد ثلاثة أشهر من العلاج إلى 4968±4989 وحدة دولية/مل (الفرق مهم إحصائياً)، ثم في نهاية مدة العلاج في الشهر السادس بلغ 1997±1616 وحدة دولية/مل (الفرق مهم إحصائياً)، لكن بعد ثلاثة أشهر من إيقاف العلاج بالغلوبولينات المناعية عاد وارتفع إلى 12915±11283 وحدة دولية/مل(الفرق مهم إحصائياً)، وكان الفرق بين البدء وبعد تسعة أشهر غير مهمٍ إحصائياً.
- عند البدء جميع المرضى كانت لديهم تراكيز IgE أكبر من 2000 وحدة دولية/مل، وانخفضت

النسبة إلى 41.4% بعد ثلاثة أشهر من العلاج ثم إلى 18.5% بعد ستة أشهر من العلاج، ثم ارتفعت النسبة إلى 85.2%، وكان الفرق بين المراحل المدروسة مهماً إحصائياً، باستثناء بين الشهر الثالث والسادس.

- ❖ كان لدى جميع المرضى إنتانات متكررة قبل العلاج، وبعد ثلاثة أشهر من العلاج بالغلوبولينات المناعية انخفضت النسبة إلى 34.5%، ثم أصبحت 29.6% بعد ستة أشهر من العلاج، وبعد إيقاف العلاج بثلاثة أشهر ارتفعت نسبة الإنتانات المتكررة إلى 85.2%، وكان الفرق بين المراحل المدروسة مهماً إحصائياً، باستثناء بين الشهر الثالث والسادس.
- ❖ بعد ثلاثة أشهر من العلاج بالغلوبولينات المناعية بلغت نسبة تحسن الإصابة الجلدية 72.4%، وبعد ثلاثة أشهر أخرى انخفضت إلى 70.4%، وبعد إيقاف العلاج بثلاثة أشهر انخفضت النسبة إلى 18.5%، وكان الفرق بين المراحل المدروسة مهماً إحصائياً، باستثناء بين الشهر الثالث والسادس.

2-2-4- دراسة علاقة المتغيرات مع مُعدَّل الإنتانات المتكررة:

الجدول (2-4): دراسة علاقة المتغيرات مع مُعدَّل الإنتانات المتكررة						
Recurrent infection						
Ninth month		Sixth month		Third month		
P	r	P	r	P	r	
0.238	0.235	0.500	0.136-	0.622	0.096-	Age
0.697	0.079	0.832	0.043	0.512	0.127-	Male
0.001	0.602	0.001>	0.635	0.002	0.546	IgE
0.558	0.118-	0.359	0.184	0.305	0.197	Skin infection
0.506	0.134-	0.832	0.043	0.260	0.216	Cold abscess
0.506	0.134-	0.543	0.122-	0.150	0.274-	Pneumatocele
0.197	0.256-	0.719	0.073	0.917	0.020-	Bronchiectasis
0.939	0.015	0.352	0.186-	0.535	0.120-	Chronic otitis media
0.095	0.328-	0.385	0.174	0.664	0.084	Lymph node abscesses
0.552	0.120	0.172	0.271	0.127	0.290	Candidiasis
0.834	0.042	0.579	0.112	0.525	0.123-	Retained primary teeth
0.578	0.112-	0.420	0.162-	0.724	0.068-	Abnormal bone fractures
0.817	0.047-	0.201	0.254-	0.717	0.070-	Hyperextensibility
0.685	0.082	0.527	0.127-	0.172	0.260	Lymphoma suspicion

من الجدول (2-4) نلاحظ أن الإنتانات المتكررة ارتبطت بعد ثلاثة أشهر من العلاج وكذلك بعد تسعة أشهر (أي بعد ثلاثة أشهر من إيقاف العلاج) بعلاقةٍ طرديةٍ مهمةٍ إحصائياً مع قيم IgE، ولم تكن علاقتها مع بقية المتغيرات مهمةً إحصائياً.

2-2-5- علاقة المتغيرات مع تحسن الإصابة الجلدية:

الجدول (2-5): دراسة علاقة المتغيرات مع تحسن الإصابة الجلدية						
Skin improvement						
Ninth month		Sixth month		Third month		
P	r	P	r	P	r	
0.738	0.067-	0.796	0.052-	0.868	0.032	Age
0.972	0.007	0.543	0.122	0.802	0.049-	Male
0.001>	0.637-	0.377	0.177	0.338	0.184-	IgE
0.502	0.135	0.531	0.126	0.480	0.136	Skin infection
0.972	0.007	0.298	0.208-	0.639	0.091-	Cold abscess
0.972	0.007	0.832	0.043-	0.577	0.108	Pneumatocele
0.833	0.043-	0.236	0.236-	0.577	0.108-	Bronchiectasis
0.700	0.078	0.905	0.024	0.913	0.021-	Chronic otitis media
0.885	0.029	0.081	0.342-	0.295	0.201-	Lymph node abscesses
0.085	0.338-	0.172	0.271-	0.197	0.247-	Candidiasis
0.591	0.108	0.744	0.066	0.854	0.036	Retained primary teeth
0.885	0.029	0.420	0.162	0.133	0.285	Abnormal bone fractures
0.458	0.149	0.653	0.091	0.198	0.246	Hyperextensibility
0.643	0.093-	0.125	0.302-	0.106	0.306-	Lymphoma suspicion

من الجدول (2-5) نلاحظ أن تحسن الإصابة الجلدية بعد تسعة أشهر (أي ثلاثة أشهر من إيقاف العلاج بالغلوبولينات المناعية) ارتبط بعلاقة عكسيةٍ مهمةٍ إحصائياً مع قيم IgE، بينما لم تكن علاقته مع باقي المتغيرات خلال مراحل الدراسة الأخرى مهمةً إحصائياً.

2-3- موجز:

ضم البحث 29 طفلاً بمتوسط عمر 8±2.29 عاماً، وكانت نسبة الذكور أكبر من نسبة الإناث (58.6% مقابل 41.4%)، كانت أشيع الموجودات المرضية هي الإكزيما الجلدية والإنتان الرئوي

والعدوى المتكررة وارتفاع IgE >2000 وحدة دولية/مل (100%) وملامح الوجه المميزة (93.1%) والإنتان الفطري بالمبيضات (86.2%) والتكيسات الهوائية الرئوية (58.6%) والخراجات الباردة (55.2%). انخفض متوسط IgE ونسبة الإنتانات المتكررة مع ارتفاع نسبة تحسن الإصابة الجلدية خلال فترة العلاج بالغلوبولينات المناعية، لكن بعد إيقاف العلاج لمدة ثلاثة أشهر عادة قيم IgE ونسبة الإنتانات المتكررة للارتفاع بينما تراجعت نسبة تحسن الإصابة الجلدية.

الفصل الثالث: المقارنةً مع الدراسات العالمية المُشَابهة

3-1- تمهيد:

في هذا الفصل ستُعرض نتائج مقارنة ما توصلت إليه الدراسة الحالية مع نتائج دراسات عالمية مشابهة، حيث رُوجِعَت نتائج تسع دراسات عن متلازمة فرط IgE وتم استخلاص أهم نتائجها ومقارنتها مع نتائج الدراسة الحالية.

3-2- المقارنات:

3-2-1- لمحة عن دراسات المقارنةً:

الجدول (2-6): لمحة عن دراسات المقارنةً					
	الدولة	السنة	العدد	الذكور%	العمر
الدراسة الحالية	سورية	2024	29	58.6	8
Chandesris[36]	فرنسا	2012	60	51.7	6.8
Woellner[58]	عالمية	2010	64	63.3	20
Kimata[65]	اليابان	1995	15	66.7	2.7
Brandao[84]	البرتغال	2011	3	33.3	-
Saikia[85]	أمريكا	2021	103	73.8	7.5
Wu[86]	الصين	2017	17	54.3	10.35
Schimke[87]	ألمانيا	2010	78	64.1	20
Renner[88]	أمريكا و أوربا	2008	38	73.7	25.6
Jiao[89]	عالمية	2008	12	50	14.8

من الجدول (2-6) نلاحظ الآتي:

❖ تراوحت سنوات نشر دراسات المقارنةً ما بين 1955-2021، وكانت من دول متعددة أغلبها دول متقدمة.

- تراوح حجم العينة في الدراسات ما بين 3–103 مريضاً، وهو يشير لندرة المرض.
- في غالبية الدراسات كانت نسبة الذكور أكبر من نسبة الإناث.
- تراوح متوسط عمر المرضى في الدراسات ما بين 2.7–25.6 عاماً.

3-2-2- مقارنةً الموجودات المرضية بين الدراسات:

الجدول (2-7): مقارنةً الموجودات المرضية بين الدراسات								
Jiao[89]	Renner[88]	Schimke[87]	Wu[86]	Saikia[85]	Chandesris[36]	Woellner[58]	الدراسة الحالية	
100	94.7	96	100	79.2	96	100	100	IgE>2000 IU/ml%
100	100	98	100	52.4	92	90	100	Eczema%
100	100	85	100	65	100	86	93.1	Skin infection%
–	–	–	52.94	–	73	–	55.2	Cold abscess%
100	92	94	100	60.1	90	85	100	Pneumonia%
45	72	48	41.18	12.6	52	62.9	41.4	Pneumatocele%
–	–	–	17.65	–	65	–	48.3	Bronchiectasis%
–	–	–	47.06	–	73	–	48.3	Chronic otitis media%
–	–	–	41.18	–	20	–	34.5	Lymph node abscesses%
64	81	56	58.82	9.7	85	40.6	86.2	Candidiasis%
100	89.4	90	100	63.1	95	82.8	93.1	Distinctive facial features%
27	–	79	90.91	3.8	65	68.9	27.6	Retained primary teeth%
18	–	60	41.18	4.8	42	34	34.5	Abnormal bone fractures%
55	–	60	–	20.3	50	42.5	44.8	Hyperextensibility%
27	–	42	5.88	–	38	24.1	24.1	Scoliosis%

من الجدول (2-7) نلاحظ الآتي:

- تراوحت نسبة ارتفاع IgE >2000 وحدة/مل في الدراسات ما بين 79.2-100%.
- تراوحت نسبة انتشار الإكزيما في الدراسات ما بين 52.4-100%.
- تراوحت نسبة انتشار الإنتان الجلدي في الدراسات ما بين 65-100%.
- تراوحت نسبة انتشار الخراجات الباردة في الدراسات ما بين 52.94-73%.

- تراوحت نسبة انتشار الإنتان الرئوي في الدراسات ما بين 60.1–100%.
- تراوحت نسبة انتشار التكيسات الهوائية الرئوية في الدراسات ما بين 12.6–72%.
- تراوحت نسبة انتشار التوسع القصبي في الدراسات ما بين 17.65–65%.
- تراوحت نسبة انتشار التهاب الأذن الوسطى المزمن في الدراسات ما بين 47.06–73%.
- تراوحت نسبة انتشار الخراجات المتكررة في العقد اللمفية في الدراسات ما بين 20–41.18%.
- تراوحت نسبة انتشار الإنتان الفطري بالمبيضات في الدراسات ما بين 9.7–86.2%.
- تراوحت نسبة انتشار الصفات الوجهية المميزة في الدراسات ما بين 63.1–100%.
- تراوحت نسبة انتشار بقاء الأسنان اللبنية في الدراسات ما بين 3.8–90.91%.
- تراوحت نسبة انتشار الإصابات العظمية في الدراسات ما بين 4.8–60%.
- تراوحت نسبة انتشار فرط تمدد المفاصل في الدراسات ما بين 20.3–60%.
- تراوحت نسبة انتشار الجنف في الدراسات ما بين 5.88–42%.

3-2-3- مقارنةً نتائج العلاج بالغلوبولينات المناعية الوريدية بين الدراسات:

الجدول (2-8): مقارنةً نتائج العلاج بالغلوبولينات المناعية الوريدية بين الدراسات			
	العدد	الجرعة والمدة	النتائج
الدراسة الحالية	29	1 غ/كغ/الشهر لمدة 6 أشهر متابعة لمدة 9 أشهر	بعد 3-6 أشهر من العلاج: انخفض IgE، وتراجع الإنتان وتحسنت الإصابة الجلدية بعد إيقاف العلاج لمدة 3 أشهر: ارتفع IgE، ارتفع مُعدَّل الإنتان وتراجع تحسن الإصابة الجلدية لكنه بقي أفضل من حالته عند البدء، وقد توفيت طفلتان (بعد ثلاثة أشهر، بعد أربعة أشهر) بسبب الإنتان
Chandesris[36]	32	400-500 ملغ/كغ/ كل 3-4 أسابيع	انخفاض مُعدَّل الإنتان الرئوي من 27.8% إلى 9.3% سنوياً
Kimata[65]	3	400ملغ/كغ/اليوم لمدة خمسة أيام (دورة واحدة) متابعة لمدة ستة أشهر	تحسنت الإكزيما والتهاب الجلد بعد خمسة أيام واختفت تماماً بعد 21-28 يوماً انخفضت مستويات IgE المصلية
Brandao[84]	3	400 ملغ/كغ شهرياً	مريضة لم يحدث لديها تحسن مريضان انخفض مُعدَّل الإنتان لديهما

من الجدول (2-8) نلاحظ الآتي:

- ❖ في غالبية الدراسات عدد المرضى المعالجين بالغلوبولينات المناعية صغير، كما كان هناك خلاف بالجرعة المستخدمة ومدة العلاج والمتابعة.
- ❖ في الدراسة الحالية انخفضت قيم IgE خلال فترة العلاج، وهذا مشابه لما ذكرته دراسة Kimata[65].
- ❖ في الدراسة الحالية انخفضت نسبة الإنتان المتكرر خلال فترة العلاج، وهذا مشابه لنتائج دراسات المقارنةً.

3-3- موجز:

في هذا الفصل وجدنا أنه في غالبية الدراسات كانت نسبة المرضى الذكور أكبر من نسبة الإناث، كما كان هناك تفاوت بمتوسط العمر ونسبة الأعراض والعلامات لكن كان أشيعها ارتفاع IgE والإنتانات الجلدية والإنتان الرئوي والملامح الوجهية المميزة والإكزيما الجلدية والخراجات الباردة والإنتانات الفطرية بالمبيضات.

الدراسات حول نتائج العلاج بالغلوبولينات المناعية قليلة وحجم العينة فيها صغير غالباً، لكن في جميعها أدى العلاج بالغلوبولينات المناعية لتحسن الإصابة الجلدية وتراجع الإنتانات بشكلٍ ملحوظ.

الفصل الرابع: المناقشة Discussion

4-1- تمهيد:

صُممت الدراسة الحالية بهدف دراسة نتائج العلاج بالغلوبولينات المناعية لدى الأطفال المُشخَّص لهم متلازمة فرط IgE، وفي هذا الفصل ستُناقش نتائج الدراسة الحالية ومقارنتها مع دراسات عالمية مشابهة.

4-2- مقارنةً نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة ومناقشة النتائج:

في بداية البحث تم تضمين 29 طفلاً في البحث، وقد توفيت طفلة بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج بسبب إصابتها بإنتان دم، وكذلك توفيت طفلة أخرى بعد بدء العلاج بأربعة أشهر بسبب إصابتها بالتهاب سحايا فطري (لذا في البداية تم تضمين بياناتها في المرحلة الأولى للبحث وبعد ثلاثة أشهر ثم استبعدتا من الدراسة الإحصائية في المتابعة بعد ستة أشهر وكذلك بعد تسعة أشهر). في دراسة Chandesris[36] ذكر حدوث أربع حالات وفاة من أصل 60 مريضاً، وكان سبب الوفاة إنتاني غالباً، حيث أصيب طفل بالتهاب منصف قيحي بعد انثقاب المريء مع خراج حول الفقرات، وأصيب طفل آخر بالتهاب سحايا بالمكورات الرئوية، وأصيب الطفل الثالث بصدمة إنتانية مع متلازمة الضائقة التنفسية الحادة بسبب إنتان بالمكورات الرئوية، أما الطفل الرابع فقط توفي بحادث، وهذا يؤكد على دور الإنتان في حدوث الوفيات.

تم علاج المرضى بالغلوبولينات المناعية الوريدية بجرعة 1غ/كغ/الشهر لمدة ستة أشهر، وتمت متابعتهم خلال فترة العلاج وبعد إيقاف العلاج بمدة ثلاثة أشهر لتقييم النتائج العلاجية.

لاحظنا أن حجم العينة في دراسات المقارنةً صغير بشكلٍ عام وفي النسبة الأكبر منها كان حجم العينة أصغر من حجم العينة في الدراسة الحالية، كما كان هناك تفاوت كبير بعدد المرضى المعالجين

بالغلوبولينات المناعية والجرعة المستخدمة وطريقة العلاج والمتابعة وهذا يرجع لكون المرض نادر واستخدام الغلوبولينات المناعية في العلاج من العلاجات التجريبية التي لم يحسم تأثيرها.

بلغ متوسط عمر المرضى في عينة البحث 8±2.29 عاماً، وقد وجدنا أن متوسط عمر المرضى في دراسات المقارنةً تراوح ما بين 2.7–25.6 عاماً، وكان في غالبية دراسات المقارنةً متوسط عمر المرضى أصغر من 13 عاماً.

كانت نسبة الذكور (58.6%) أكبر من نسبة الإناث (41.4%)، وكذلك في غالبية دراسات المقارنةً كانت نسبة الذكور أكبر من نسبة الإناث.

إنَّ متلازمة فرط IgE تتميز بعدد كبير من الأعراض والعلامات والتي هناك بعض الاختلافات بين الدراسات حول نسبة انتشارها.

في الدراسة الحالية جميع المرضى كان لديهم الإكزيما الجلدية ووجود قصة إنتان رئوي والعدوى المتكررة وارتفاع IgE >2000 وحدة دولية/مل، كما كانت نسبة إنتانات الجلد والسمات الوجهية المميزة والإنتان بالمبيضات والخراجات الباردة مرتفعة، وكذلك كانت هذه الموجودات المرضية من أشيع الموجودات المرضية في دراسات المقارنةً.

إنَّ الأعراض والعلامات المميزة للمرض مرتبطة بطبيعة المرض وتأثير على مناعة الجسم، حيث وجدت العديد من الدراسات وجود انخفاض بالخلايا البائية CD19 وCD27 (الذاكرة) [36,90,91]، كما أن الإنتان الرئوي المتكرر يتسبب بارتفاع نسبة تطور التوسع القصبي وتشكل الفقاعات الهوائية الرئوية، كذلك وجدت دراسات ارتباط بين الإنتان بالمكورات العنقودية مع استجابة معيبة لـ IL-6 -92] 94] ، كذلك ربطت دراسات أخرى بين العدوى بالمبيضات مع نقص الخلايا التائية المنتجة لـ IL17A و IL17F [99-95]، كما أن ارتفاع نسبة الخراجات الباردة قد يكون ناجم عن ضعف الجذب الكيميائي للعدلات أو وحيدات النوى[100].

إن العلاج الوقائي طويل الأمد بالصادات الحيوية في علاج الإنتانات متفقٌ عليه، لكن فائدة العلاج الوقائي بمضادات الفطور غير مثبتة[36,101,102]، وعلى الرغم من العلاج الوقائي تبقى مُعدَّلات الإنتانات المتكررة مرتفعة، وقد تمت تجربة العلاج بالإنترفيرون غاما على عدد قليل من المرضى مما أدى إلى انخفاض طفيف في مستويات IgE وانخفاض إفرازات الجهاز التنفسي والأعراض[81,82].

إن استخدام الغلوبولينات المناعية الوريدية في العلاج مبني على دورها في الوقاية من الإنتانات بأنواعها، حيث تواتر الإنتانات الجرثومية خاصة في الرئة والجلد وحدوث نقص الخلايا البائية الذاكرة وخلل استجابة الأجسام المضادة يشكل الأساس المنطقي في تجربة استخدامها في العلاج-90,103] 105].

عدة أبحاث درست تأثير استخدام الغلوبولينات المناعية الوريدية لعلاج متلازمة فرط IgE لكنها كانت مختلفة بكثير من النواحي مثل الجرعة المستخدمة ومدة العلاج ومدة المتابعة، عدا عن كون أغلبها بحجم عينة صغير[36,65,83,84].

في الدراسة الحالية تمت دراسة تأثير استخدام الغلوبولينات المناعية الوريدية في العلاج لمدة ستة أشهر وبعد إيقاف العلاج بمدة ثلاثة أشهر وذلك عبر تقييم مستويات IgE وتواتر الإنتان وتحسن الإصابة الجلدية.

بعد البدء باستخدام الغلوبولينات المناعية لمدة ثلاثة أشهر انخفض متوسط تركيز IgE من 12905±10573 وحدة دولية/مل إلى 4968±4989 وحدة دولية/مل وكان الفرق مهماً إحصائياً، وفي نهاية مدة العلاج (الشهر السادس) انخفض إلى 1997±1616 وحدة دولية/مل وكان الفرق عن قيمه عند البدء أو قيمة في الشهر الثالث مهماً إحصائياً، لكن بعد ثلاثة أشهر من إيقاف العلاج عاد وارتفع إلى 12915±11283 وحدة دولية/مل وكان الفرق عن قيمه عند البدء غير مهمٍ إحصائياً، وهذا يشير

لتراجع تأثير العلاج بالغلوبولينات المناعية على مستويات IgE بعد إيقاف العلاج بثلاثة أشهر، وفي دراسة Kimata[65] أيضاً انخفضت مستويات IgE خلال فترة ستة أشهر من العلاج لكن لم تذكر الدراسة التأثير بعد إيقاف العلاج.

بعد البدء باستخدام الغلوبولينات المناعية لمدة ثلاثة أشهر انخفضت نسبة الإنتانات المتكررة من 100% إلى 34.5% (الفرق مهم إحصائياً)، وبعد ستة أشهر من العلاج وصلت النسبة إلى29.6% (الفرق عند النسبة في الشهر الثالث للعلاج غير مهمٍ إحصائياً) وكان الفرق عن النسبة قبل العلاج مهماً إحصائياً، لكن بعد إيقاف العلاج بثلاثة أشهر ارتفعت نسبة الإنتانات المتكررة إلى نسبة مرتفعة وصلت إلى 85.2% وعلى الرغم من ارتفاع هذه النسبة بقي الفرق عن النسبة قبل العلاج بالغلوبولينات المناعية مهماً إحصائياً، كذلك أبلغت دراسات المقارنةً عن انخفاض نسب الإنتانات خلال فترة العلاج[36,65,84].

بعد البدء باستخدام الغلوبولينات المناعية لمدة ثلاثة أشهر تحسنت الإصابة الجلدية لدى 72.4% من المرضى (الفرق مهم إحصائياً)، وبعد ستة أشهر من العلاج انخفضت النسبة قليلاً إلى 70.4% (الفرق عند النسبة في الشهر الثالث للعلاج غير مهمٍ إحصائياً) لكن كان الفرق عن النسبة قبل العلاج مهماً إحصائياً، وبعد إيقاف العلاج بثلاثة أشهر انخفضت نسبة المرضى الذين لديهم تحسن في الإصابة الجلدية إلى 18.5% فقط وعلى الرغم من ذلك بقي الفرق عن النسبة قبل العلاج بالغلوبولينات المناعية مهماً إحصائياً، وكذلك في دراسة Kimata[65] تحسنت الإصابة الجلدية خلال فترة العلاج بالغلوبولينات المناعية، ويمكن تفسير التحسن الملحوظ في حالة المرضى يرجع لتأثير الغلوبولينات المناعية في الوقاية من الإنتان الذي يشكل عنصراً هاماً في الإمراضية، كما أن انخفاض مستويات العدوى يقلل من الخلل في إفراز الوسائط الالتهابية وتأثيراتها على الجسم، وهذا يفسر بدوره تراجع التحسن بعد إيقاف العلاج بالغلوبولينات المناعية وعودة ارتفاع مُعدَّلات العدوى وتراجع تحسن الإصابة الجلدية.

تمت دراسة العوامل المرتبطة بالنتائج العلاجية خلال مراحل البحث وقد وجدنا أن انخفاض مُعدَّل الإنتانات المتكررة مع انخفاض مستويات IgE وقد يكون ذلك ناجم عن أن الغلوبولينات المناعية تخفض من العدوى وبالتالي تتراجع الاستجابة غير الطبيعي للوسائط المناعية وتشكيل الأضداد من النوع IgE، لكن تفسير الآلية الدقيقة بحاجة للبحث بشكلٍ أكبر.

وجدنا أن تحسن الإصابة الجلدية بعد ثلاثة أشهر من إيقاف العلاج بالغلوبولينات المناعية ارتبط بعلاقة عكسيةٍ مهمةٍ إحصائياً مع مستويات IgE، أي أن ارتفاع مستويات IgE ترافق مع تراجع التحسن في الإصابة الجلدية الملاحظ أثناء فترة العلاج بالغلوبولينات المناعية وهذا قد يرجع كذلك أيضاً لعودة الإنتاج غير الطبيعي للأضداد والوسائط الالتهابية ومن ضمنها IgE وتأثيرها السلبي على الإصابة الجلدية.

بالنتيجة يمكن القول أن العلاج بالغلوبولينات المناعية لدى مرضى متلازمة فرط IgE له تأثير جيد ومفيد خلال فترة العلاج حيث خفض من مستويات IgE والإنتان وحسن الإصابة الجلدية بشكلٍ واضح، لكن هذا التأثير تراجع بدرجة كبيرة بعد إيقاف العلاج.

4-3- موجز:

في هذا الفصل وجدنا أن متوسط عمر المرضى بلغ في عينة البحث بلغ 8±2.29 عاماً وكانت النسبة الأكبر منهم من الذكور (58.6%)، وشملت الأعراض والعلامات الشائعة وجود الإكزيما الجلدية وقصة الإنتان رئوي والعدوى المتكررة وارتفاع IgE >2000 وحدة دولية/مل، كما كانت نسبة إنتانات الجلد والسمات الوجهية المميزة والإنتان بالمبيضات والخراجات الباردة مرتفعة.

إنَّ استخدام العلاج بالغلوبولينات المناعية الوريدية بجرعة 1غ/كغ شهرياً أدى لانخفاض مستويات IgE ونسبة الإنتانات المتكررة وتحسن الإصابة الجلدية بشكلٍ كبير، لكن للأسف تراجعت هذه

التأثيرات العلاجية بشكلٍ كبير بعد إيقاف العلاج بالغلوبولينات المناعية.

الجزء الثالث: الخلاصة Conclusion

1-1- تمهيد:

تُعَدُّ متلازمة فرط IgE عند الأطفال من الأمراض النادرة وصعبة العلاج، وتحتاج للتدبير طويل الأمد مع نتائج غير مرضية بشكلٍ عام، ومازالت طرق العلاج طور الدراسة، وفي هذا البحث تمت دراسة نتائج استخدام الغلوبولينات المناعية الوريدية أثناء وبعد العلاج، **وقد وصلت للاستنتاجات الآتية:**

1-2- الاستنتاجات:

- ❖ بلغ متوسط عمر المرضى 8±2.29 عاماً، وكانت نسبة الذكور (58.6%) أكبر من نسبة الإناث.
- ❖ شملت الأعراض والعلامات الشائعة لدى المرضى الإكزيما الجلدية (100%) ووجود قصة إنتان رئوي (100%) والعدوى المتكررة (100%) وارتفاع IgE >2000 وحدة دولية/مل (100%)، كما كانت نسبة إنتانات الجلد (93.1%) والسمات الوجهية المميزة (93.1%) والإنتان بالمبيضات (86.2%) والخراجات الباردة (55.2%) مرتفعة.
- ❖ أدى العلاج بالغلوبولينات المناعية الوريدية بجرعة 1غ/كغ شهرياً إلى انخفاض مستويات IgE ونسبة الإنتانات المتكررة وتحسن الإصابة الجلدية بشكلٍ كبير.
- ❖ توفيت طفلة بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج بسبب إصابتها بإنتان دم، وكذلك توفيت طفلة أخرى بعد بدء العلاج بأربعة أشهر بسبب إصابتها بالتهاب سحايا فطري.
- ❖ تراجعت هذه التأثيرات العلاجية المفيدة بشكلٍ كبير بعد إيقاف العلاج بالغلوبولينات المناعية.

1-3- صعوبات وحدود البحث:

- ❖ عدم توفر الدراسة الجينية للأطفال المصابين بمتلازمة فرط IgE.
- ❖ الدراسات المشابهة قليلة وبحجم عينة صغير غالباً.
- ❖ المرض نادر، وعدد الحالات المعالجة في المشفى صغير مما أدى لصغر حجم العينة.

1-4- التوصيات:

- ❖ إنَّ الدراسة الحالية تُعَدُّ خطوة في طريق البحث عن علاجات مفيدة لمرضى متلازمة فرط IgE وإن المزيد من البحث ضروري للوصول لطريقة العلاج الأفضل.
- ❖ إنَّ العلاج بالغلوبولينات المناعية مكلف مادياً، وتأثيراته العلاجية تتراجع بعد إيقاف العلاج، لذا يفضل تركه للحالات الشديدة.
- ❖ إجراء دراسة جينية للأطفال المصابين بمتلازمة فرط IgE، لدراسة نتائج طرق العلاج بحسب النمط الوراثي.
- ❖ إجراء المزيد من الدراسات المشابهة مع تجربة طرق علاج مختلفة يساهم في إتاحة خيارات علاجية أخرى قد تكون أكثر ملائمة للاستخدام من الناحية العلاجية والمادية.

References المراجع

1- Kumánovics, A., LaPine, T.R. (2024). **Autosomal dominant hyperimmunoglobulin E syndrome.** Literature review current through: Sep 2024. This topic last updated: Feb 17, 2024. https://www.uptodate.com/contents/autosomal-dominant-hyperimmunoglobulin-e-syndrome.

2- Jyonouchi, H., Steele, R.W. (2024). **Hyperimmunoglobulinemia E (Job) Syndrome.** Updated: Jul 10, 2019. https://emedicine.medscape.com/article/886988-overview.

3- Freeman, A.F., Holland, S.M. (2008). **The hyper-IgE syndromes.** Immunology and allergy clinics of North America. 2008;28(2):277-291. https://doi.org/10.1016/j.iac.2008.01.005.

4- Davis, S.D., Schaller, J., Wedgwood, R.J. (1966). **Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses.** Lancet. 1966;1:1013. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(66)90119-X.

5- Buckley, R.H., Wray, B.B., Belmaker, E.Z. (1972). **Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection.** Pediatrics 1972; 49:59. https://doi.org/10.1542/peds.49.1.59.

6- Hill, H.R,, Quie, P.G. (1974). **Raised serum-IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections.** Lancet. 1974;1:183. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)92493-3.

7- Hill, H.R., Ochs, H.D., Quie, P.G. et al. (1974). **Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscesses.** Lancet. 1974;2:617. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91942-4/

8- Borges, W.G., Hensley, T., Carey, J.C. et al. (1998). **The face of Job.** J Pediatr. 1998;133:303. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70243-4.

9- Joshi, A.Y., Iyer, V.N., Hagan, J.B. (2009). **Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study.** Mayo Clin Proc. 2009:84(1):16-22. https://doi.org/10.4065/84.1.16.

10- Freeman, A.F., Kleiner, D.E., Nadiminti, H. et al. (2007). **Causes of death in hyper-IgE syndrome.** J Allergy Clin Immunol. 2007;119(5):1234-40. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.666.

11- Martin, S., Wolters, P., Billings, N. et al. (2013). **Neurobehavioral profiles in individuals with hyperimmunoglobulin E Syndrome (HIES) and brain white matter hyperintensities.** J Clin Immunol. 2013;33(7):1175-84. https://doi.org/10.1007/s10875-013-9932-z.

12- Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A. et al. (2022). **Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee.** Journal of clinical immunology. 2022;42(7):1473-1507. https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3.

13- Frischmeyer-Guerrerio, P.A., Guerrerio, A.L., Oswald, G. et al. (2013). **TGFβ receptor mutations impose a strong predisposition for human allergic disease.** Sci Transl Med. 2013;5:195ra94. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006448.

14- Al Khatib, S., Keles, S., Garcia-Lloret. M. et al. (2009). **Defects along the T(H)17 differentiation pathway underlie genetically distinct forms of the hyper IgE syndrome.** J Allergy Clin Immunol. 2009;124:342. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.004.

15- Minegishi, Y., Karasuyama, H. (2009). **Defects in Jak-STAT-mediated cytokine signals cause hyper-IgE syndrome: lessons from a primary immunodeficiency.** Int Immunol. 2009;21:105. https://doi.org/10.1093/intimm/dxn134.

16- Darnell, J.E. Jr. (1997). **STATs and gene regulation.** Science 1997;277:1630. https://doi.org/10.1126/science.277.5332.1630.

17- Paulson, M.L., Freeman, A.F., Holland, S.M. (2008). **Hyper IgE syndrome: an update on clinical aspects and the role of signal transducer and activator of transcription 3.** Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8:527. https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283184210.

18- van de Veerdonk, F.L., Marijnissen, R.J., Joosten, L.A. et al. (2010). **Milder clinical hyperimmunoglobulin E syndrome phenotype is associated with partial interleukin-17 deficiency.** Clin Exp Immunol.

2010;159:57. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04043.x.

19- Van Scoy, R.E., Hill, H.R., Ritts, R.E. et al. **Familial neutrophil chemotaxis defect, recurrent bacterial infections, mucocutaneous candidiasis, and hyperimmunoglobulinemia E.** Ann Intern Med. 1975;82:766. https://doi.org/10.7326/0003-4819-82-6-766.

20- Donabedian, H., Gallin, J.I. (1983). **The hyperimmunoglobulin E recurrent-infection (Job's) syndrome. A review of the NIH experience and the literature.** Medicine (Baltimore). 1983;62:195. https://doi.org/10.1097/00005792-198307000-00001.

21- Buckley, R.H. (2001). **The hyper-IgE syndrome.** Clin Rev Allergy Immunol. 2001;20:139. https://doi.org/10.1385/criai:20:1:139.

22- Avery, D.T., Ma, C.S., Bryant, V.L. et al. (2008). **STAT3 is required for IL-21-induced secretion of IgE from human naive B cells.** Blood. 2008;112:1784. https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-142745.

23- Milner, J.D,, Brenchley, J.M., Laurence, A. et al. (2008). **Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome.** Nature. 2008;452:773. https://doi.org/10.1038/nature06764.

24- Borges, W.G., Augustine, N.H., Hill, H.R. (2000). **Defective interleukin-12/interferon-gamma pathway in patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome.** J Pediatr. 2000;136:176. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(00)70098-9.

25- Becker, K.L., Rösler, B., Wang, X. et al. (2016). **Th2 and Th9 responses in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and hyper-IgE syndrome.** Clin Exp Allergy. 2016;46:1564. https://doi.org/10.1111/cea.12787.

26- Jeppson, J.D., Jaffe, H.S., Hill, H.R. (1991). **Use of recombinant human interferon gamma to enhance neutrophil chemotactic responses in Job's Syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections.** J Pediatr. 1991;118:383. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82151-1.

27- Kane, A., Lau, A., Brink, R. et al. (2016). **B-cell-specific STAT3**

deficiency: Insight into the molecular basis of autosomal-dominant hyper-IgE syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:1455. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.018.

28- Wolach, O., Kuijpers, T., Ben-Ari, J. et al. (2014). **Variable clinical expressivity of STAT3 mutation in hyperimmunoglobulin E syndrome: genetic and clinical studies of six patients.** J Clin Immunol. 2014;34:163. https://doi.org/10.1007/s10875-014-9988-4.

29- Siegel, A.M., Stone, K.D., Cruse, G. et al. (2013). **Diminished allergic disease in patients with STAT3 mutations reveals a role for STAT3 signaling in mast cell degranulation.** J Allergy Clin Immunol. 2013;132:1388. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.045.

30- Gernez, Y., Freeman, A.F., Holland, S.M. et al. (2018). **Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6:996. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.041.

31- Olaiwan, A., Chandesris, M.O., Fraitag, S. et al. (2011). **Cutaneous findings in sporadic and familial autosomal dominant hyper-IgE syndrome: a retrospective, single-center study of 21 patients diagnosed using molecular analysis.** J Am Acad Dermatol. 2011;65:1167. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.714.

32- Grimbacher, B., Holland, S.M., Gallin, J.I. et al. (1999). **Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder.** N Engl J Med. 1999;340:692. https://doi.org/10.1056/nejm199903043400904.

33- Heimall, J., Davis, J., Shaw, P.A. et al. (2011). **Paucity of genotype-phenotype correlations in STAT3 mutation positive Hyper IgE Syndrome (HIES).** Clin Immunol. 2011;139:75. https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.01.001.

34- Grimbacher, B., Holland, S.M., Puck, J.M. (2005). **Hyper-IgE syndromes.** Immunol Rev. 2005;203:244. https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00228.x.

35- Minegishi, Y., Saito, M., Tsuchiya, S. et al. (2007). **Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE**

syndrome. Nature. 2007;448:1058. https://doi.org/10.1038/nature06096.

36- Chandesris, M.O., Melki, I., Natividad, A. et al. (2012). **Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey.** Medicine (Baltimore). 2012;91:e1. https://doi.org/10.1097/md.0b013e31825f95b9.

37- Vinh, D.C., Sugui, J.A., Hsu, A.P. et al. (2010). **Invasive fungal disease in autosomal-dominant hyper-IgE syndrome.** J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1389. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.047.

38- Shyur, S.D., Hill, H.R. (1992). **Job's syndrome of hyperimmunoglobulin E and recurrent infections.** In: **Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology,** Lichtenstein, L.M., Fauci, A.S. (Editors), **Mosby-Year Book,** Inc, Saint Louis, MO 1992. p.322. https://www.google.com/books/edition/Current_Therapy_in_Allergy_Immunology_an/itJrAAAAMAAJ?hl=en.

39- Freeman, A.F., Kleiner, D.E., Nadiminti, H. et al. (2007). **Causes of death in hyper-IgE syndrome.** J Allergy Clin Immunol 2007;119:1234. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.666.

40- Melia, E., Freeman, A.F., Shea, Y.R. et al. (2009). **Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections in hyper-IgE syndrome.** J Allergy Clin Immunol. 2009;124:617. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.007.

41- O'Connell, A.C., Puck, J.M., Grimbacher, B. et al. (2000). **Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000;89:177. https://doi.org/10.1067/moe.2000.103129.

42- Domingo, D.L., Freeman, A.F., Davis, J. et al. (2008). **Novel intraoral phenotypes in hyperimmunoglobulin-E syndrome.** Oral Dis. 2008;14:73. https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01363.x.

43- Scheuerman, O., Hoffer, V., Cohen, A.H. et al. (2013). **Reduced bone density in patients with autosomal dominant hyper-IgE syndrome.** J Clin Immunol. 2013;33:903. https://doi.org/10.1007/s10875-013-9895-0.

44- Sowerwine, K.J., Shaw, P.A., Gu, W. et al. (2014). **Bone density and**

fractures in autosomal dominant hyper IgE syndrome. J Clin Immunol. 2014;34:260. https://doi.org/10.1007/s10875-013-9982-2.

45- Cohen-Solal, M., Prieur, A.M., Prin, L. et al. (1995). **Cytokine-mediated bone resorption in patients with the hyperimmunoglobulin E syndrome.** Clin Immunol Immunopathol. 1995;76:75. https://doi.org/10.1006/clin.1995.1090.

46- Belada, D., Smolej, L., Stepánková, P. et al. (2010). **Diffuse large B-cell lymphoma in a patient with hyper-IgE syndrome: Successful treatment with risk-adapted rituximab-based immunochemotherapy.** Leuk Res. 2010;34:e232. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.01.024.

47- Urban, A. (2022). **NCI Lymphoma Physicians Consortium, Pittaluga S, et al. Malignancy in STAT3 Deficient Hyper IgE Syndrome.** J Clin Immunol. 2022;42:699. https://doi.org/10.1007/s10875-022-01269-7.

48- Gorin, L.J., Jeha, S.C., Sullivan, M.P. et al. (1989). **Burkitt's lymphoma developing in a 7-year-old boy with hyper-IgE syndrome.** J Allergy Clin Immunol. 1989;83:5. https://doi.org/10.1016/0091-6749(89)90471-5.

49- Clark, T.J., Herod, J.J., Kehoe, S. et al. (1998). **The development of invasive vulvar cancer in a patient with Job's syndrome, a rare immunodeficient condition.** Br J Obstet Gynaecol. 1998;105:468. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10137.x.

50- Freeman, A.F., Collura-Burke, C.J., Patronas, N.J. et al. (2007). **Brain abnormalities in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome.** Pediatrics. 2007;119:e1121. https://doi.org/10.1542/peds.2006-2649.

51- Martin, S., Wolters, P., Billings, N. et al. (2013). **Neurobehavioral profiles in individuals with hyperimmunoglobulin E Syndrome (HIES) and brain white matter hyperintensities.** J Clin Immunol. 2013;33:1175. https://doi.org/10.1007/s10875-013-9932-z.

52- Yavuz, H., Chee, R. (2010). **A review on the vascular features of the hyperimmunoglobulin E syndrome.** Clin Exp Immunol. 2010;159:238. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04044.x.

53- Gharib, A.M., Pettigrew, R.I., Elagha, A. et al. (2009). **Coronary abnormalities in hyper-IgE recurrent infection syndrome: depiction at**

coronary MDCT angiography. AJR Am J Roentgenol. 2009;193:W478. https://doi.org/10.2214/AJR.09.2623.

54- Kumánovics, A., Wittwer, C.T., Pryor, R.J. et al. (2010). **Rapid molecular analysis of the STAT3 gene in Job syndrome of hyper-IgE and recurrent infectious diseases.** J Mol Diagn. 2010;12:213. https://doi.org/10.2353/jmoldx.2010.090080.

55- de Saint-Basile, G. (2004). **Other well-defined immunodeficiency syndromes (The Hyper-IgE Syndrome).** In: **Immunologic disorders in infants and children, 5th Editon**, Stiehm, E.R., Ochs, H.D,, Winkelstein, J.A. (Editors), Elsevier Saunders, Philadelphia 2004.p.544. https://cir.nii.ac.jp/crid/1130000798292694272.

56- Schimke, L.F., Sawalle-Belohradsky, J., Roesler, J. et al. (2010). **Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis.** J Allergy Clin Immunol. 2010;126:611. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.029.

57- Sheerin, K.A., Buckley, R.H. (1991). **Antibody responses to protein, polysaccharide, and phi X174 antigens in the hyperimmunoglobulinemia E (hyper-IgE) syndrome.** J Allergy Clin Immunol. 1991;87:803. https://doi.org/10.1016/0091-6749(91)90126-9.

58- Woellner, C., Gertz, E.M., Schäffer, A.A. et al. (2010). **Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome.** J Allergy Clin Immunol. 2010;125:424. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.059.

59- Erlewyn-Lajeunesse, M.D. (2000). **Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment.** Pediatr Allergy Immunol. 2000;11:133. https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.2000.00091.x.

60- Mogensen, T.H. (2013). **STAT3 and the Hyper-IgE syndrome: Clinical presentation, genetic origin, pathogenesis, novel findings and remaining uncertainties.** JAKSTAT. 2013;2:e23435. https://doi.org/10.4161/jkst.23435.

61- Freeman, A.F., Renner, E.D., Henderson, C. et al. (2013). **Lung parenchyma surgery in autosomal dominant hyper-IgE syndrome.** J

Clin Immunol. 2013;33:896. https://doi.org/10.1007/s10875-013-9890-5.

62- Shimizu, D., Otani, S., Sugimoto, S. et al. (2022). **Lung Transplantation for Bronchiectasis Due to Hyperimmunoglobulin E Syndrome.** Ann Thorac Surg. 2022;113:e251. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.05.088.

63- Petrak, B.A., Augustine, N.H., Hill, H.R. (1994). **Recombinant human interferon gamma treatment of patients with Job's syndrome of hyperimmunoglobulin E and recurrent infections.** Clin Res. 1994;42:1A. https://cir.nii.ac.jp/crid/1572543025086850816.

64- Quie, P.G., Belani, K.R. (1988). **Hyperimmunoglobulin E syndrome.** In: **Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology,** Lichtenstein, L.M., Fauci, A.S. (Editors), Mosby-Year Book, Inc, Saint Louis, MO 1988. p.313. https://www.google.com/books/edition/Current_Therapy_in_Allergy_Immunology_an/itJrAAAAMAAJ?hl=en.

65- Kimata, H. (1995). **High-dose intravenous gamma-globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia E syndrome.** J Allergy Clin Immunol. 1995;95:771. https://doi.org/10.1016/S0091-6749(95)70185-0.

66- Bork, K., Bygum, A., Hardt, J. (2008). **Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients.** Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:153. https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60424-3.

67- Alonso-Bello, C.D., Jiménez-Martínez, M.D.C., Vargas-Camaño, M.E. et al. (2019). **Partial and Transient Clinical Response to Omalizumab in IL-21-Induced Low STAT3-Phosphorylation on Hyper-IgE Syndrome.** Case Reports Immunol. 2019;2019:6357256. https://doi.org/10.1155/2019/6357256.

68- James, A.E., West, L., Schloss, K. et al. (2022). **Treatment of STAT3-deficient hyper-immunoglobulin E syndrome with monoclonal antibodies targeting allergic inflammation.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10:1367. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.01.011.

69- Leonard, G.D., Posadas, E., Herrmann, P.C. et al. (2004). **Non-Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: a case report and literature review.**

Leuk Lymphoma. 2004;45:2521. https://doi.org/10.1080/10428190400004463.

70- Nester, T.A., Wagnon, A.H., Reilly, W.F. et al. (1998). **Effects of allogeneic peripheral stem cell transplantation in a patient with Job's Syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections.** Am J Med. 1998;105:162. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00200-9.

71- Grimbacher, B., Holland, S.M., Puck, J.M. (2005). **Hyper-IgE syndromes.** Immunol Rev. 2005;203:244-50. https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00228.x.

72- Yavuz, H., Chee, R. (2010). **A review on the vascular features of the hyperimmunoglobulin E syndrome.** Clin Exp Immunol. 2010;159:238. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04044.x.

73- Freeman, A.F., Holland, S.M. (2008). **The hyper-IgE syndromes.** Immunology and allergy clinics of North America. 2008;28(2):277-291. https://doi.org/10.1016/j.iac.2008.01.005.

74- Grimbacher, B., Holland, S.M., Gallin, J.I. et al. (1999). **Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder.** N Engl J Med. 1999;340:692. https://doi.org/10.1056/nejm199903043400904.

75- Minegishi, Y., Saito M, Morio T, et al. (2006). **Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity.** Immunity. 2006;25:745. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.09.009.

76- Voigt, J., Hünniger, K., Bouzani, M. et al. (2014). **Human natural killer cells acting as phagocytes against Candida albicans and mounting an inflammatory response that modulates neutrophil antifungal activity.** The Journal of infectious diseases. 2014;209(4):616-626. https://doi.org/10.1093/infdis/jit574.

77- Lim, M.S., Elenitoba-Johnson, K.S. (2004). **The molecular pathology of primary immunodeficiencies**. J Mol Diagn. 2004;6(2):59-83. https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60493-X.

78- Greenberger, P.A., Lieberman, P. (2014). **Idiopathic anaphylaxis.** The

Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2014;2(3):243-250. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.012.

79- Gracci, S., Novelli, T., D'Elios, S. et al. (2024). **Hyper IgE syndromes.** Current Pediatric Reviews. 2024;20(3):253-264. https://doi.org/10.2174/1573396320666230912103124.

80- Siegel, A.M., Stone, K.D., Cruse, G. et al. (2013). **Diminished allergic disease in patients with STAT3 mutations reveals a role for STAT3 signaling in mast cell degranulation.** J Allergy Clin Immunol. 2013;132:1388. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.045.

81- BA, P. (1994). **Recombinant human interferon gamma treatment of patients with Job's Syndrome of hyperimmunoglobulin E and recurrent infections.** Clin. Res. 1994;42,1A. https://cir.nii.ac.jp/crid/1572543025086850816.

82- King, C.L., Gallin, J.I., Malech, H.L. et al. (1989). **Regulation of immunoglobulin production in hyperimmunoglobulin E recurrent-infection syndrome by interferon gamma.** Proceedings of the National Academy of Sciences. 1989;86(24):10085-10089. https://doi.org/10.1073/pnas.86.24.10085.

83- Wakim, M., Alazard, M., Yajima, A. et al. (1998). **High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome.** Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 1998;81(2):153-158. https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62802-5.

84- Brandao, M., Marinho, A., Vita, P. et al. (2011). **Hyper-IgE Syndrome: Report of Three Cases and Review of Literature.** Journal Of Medical Cases. 2011;2(4):151-155. https://doi.org/10.4021/jmc213w.

85- Saikia, B., Rawat, A., Minz, R.W. et al. (2021). **Clinical Profile of Hyper-IgE Syndrome in India.** Frontiers in immunology. 2021;12,626593. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.626593.

86- Wu, J., Chen, J., Tian, Z.Q. et al. (2017). **Clinical Manifestations and Genetic Analysis of 17 Patients with Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in Mainland China: New Reports and a Literature Review.** Journal of clinical immunology. 2017;37(2):166179.

https://doi.org/10.1007/s10875-017-0369-7

87- Schimke, L. F., Sawalle-Belohradsky, J., Roesler, J. et al. (2010). **Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis.** The Journal of allergy and clinical immunology. 2010;126(3):611–7.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.029.

88- Renner, E.D., Rylaarsdam, S., Anover-Sombke, S. et al. (2008). **Novel signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations, reduced T(H)17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome.** The Journal of allergy and clinical immunology. 2008;122(1):181–187. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.037.

89- Jiao, H., Tóth, B., Erdos, M. et al. (2008). **Novel and recurrent STAT3 mutations in hyper-IgE syndrome patients from different ethnic groups.** Molecular immunology. 2008;46(1):202–206. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.07.001.

90- Avery, D.T., Deenick, E.K., Ma, C.S. et al. (2010). **B cell–intrinsic signaling through IL-21 receptor and STAT3 is required for establishing long-lived antibody responses in humans.** Journal of Experimental Medicine. 2010;207(1):155-171.

91- Smithwick, E.M., Finelt, M., Pahwa, S. et al. (1978). **Cranial synostosis in Job's syndrome.** The Lancet. 1978;311(8068):826.

92- Minegishi, Y. (2009). **Hyper-IgE syndrome.** Current opinion in immunology. 2009;21(5):487-492. https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.07.013.

93- Minegishi, Y., Saito, M., Tsuchiya, S. et al. (2007). **Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome.** Nature. 2007;448(7157):1058-1062. https://doi.org/10.1038/nature06096.

94- Puel, A., Picard, C., Lorrot, M. et al. (2008). **Recurrent staphylococcal cellulitis and subcutaneous abscesses in a child with autoantibodies against IL-6.** The Journal of Immunology. 2008;180(1):647-654. https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.1.647.

95- de Beaucoudrey, L., Puel, A., Filipe-Santos, O. (2008). **Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17–producing T cells.** The Journal of experimental medicine 2008;205(7):1543-1550. **Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17–producing T cells..**

96- Ma, C.S., Chew, G.Y., Simpson, N. et al. (2008). **Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3.** The Journal of experimental medicine. 2008;205(7):1551-1557. https://doi.org/10.1084/jem.20080218.

97- Milner, J.D., Brenchley, J.M., Laurence, A. et al. (2008). **Impaired TH17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome.** Nature. 2008;452(7188):773-776. https://doi.org/10.1038/nature06764.

98- Minegishi, Y., Saito, M., Nagasawa, M. et al. (2009). **Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome.** Journal of Experimental Medicine. 2009;206(6):1291-1301. https://doi.org/10.1084/jem.20082767.

99- Renner, E.D., Rylaarsdam, S., Aňover-Sombke, S. (2008). **Novel signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations, reduced TH17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome.** Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008;122(1):181-187. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.037.

100- Leung, D.Y., Geha, S. (1988). **Clinical and immunologic aspects of the hyperimmunoglobulin E syndrome.** Hematology/oncology clinics of North America, 2(1). 1988;81-100. https://doi.org/10.1016/S0889-8588(18)30632-4.

101- Grimbacher, B., Holland, S.M., Puck, J.M. (2005). **Hyper-IgE syndromes.** Immunological reviews. 2005;203(1):244-250. https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00228.x.

102- Freeman, A.F., Holland, S.M. (2008). **The hyper-IgE syndromes.** Immunology and allergy clinics of North America. 2008;28(2):277-291. https://doi.org/10.1016/j.iac.2008.01.005.

103- Avery, D.T., Ma, C.S., Bryant, V.L. et al. (2008). **STAT3 is required for IL-21–induced secretion of IgE from human naive B cells.** Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2008;112(5):1784-1793. https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-142745.

104- Sheerin, K.A., Buckley, R.H. (1991). **Antibody responses to protein, polysaccharide, and ΦX174 antigens in the hyperimmunoglobulinemia E (hyper-IgE) syndrome.** Journal of allergy and clinical immunology. 1991;87(4):803-811. https://doi.org/10.1016/0091-6749(91)90126-9.

105- Speckmann, C., Enders, A., Woellner, C. et al. (2008). **Reduced memory B cells in patients with hyper IgE syndrome.** Clinical immunology. 2008;129(3):448-454. https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.08.002.

Abstract

Background:

Hyper-IgE syndrome is a rare primary immunodeficiency disorder characterized by distinctive facial features, elevated serum levels of immunoglobulin E, eczematous dermatitis, and recurrent infections, especially pulmonary infections..

Objective:

The aim of the study was to study the results of intravenous immunoglobulin application in children diagnosed with hyper-IgE syndrome.

Materials and Methods:

A Clinical Trial Study (CTS), Children with hyper-IgE syndrome who visited the University Children's Hospital in Damascus between 1/March/2023 and 1/August/2024 were included.

Patients received treatment with intravenous immunoglobulin at a dose of 1 g/kg monthly for six months, and the results were monitored during the treatment period and three months after stopping treatment.

Results:

The study included 29 children with hyper-IgE syndrome (mean age 8±2.29 years, 58.6% male). One child died three months after starting treatment due to sepsis, and another child died four months after starting treatment due to fungal meningitis.

Common symptoms and signs included eczema (100%), pneumonia (100%), recurrent infections (100%), IgE >2000 IU/mL (100%), skin infections (93.1%), distinctive facial features (93.1%), candidiasis (86.2%), and cold abscesses (55.2%).

After three and then six months of IVIG therapy: mean serum IgE decreased from 12,905 to 4,968 to 1,997 IU/ml; recurrent infections decreased from 100% to 34.5% to 29.6%; skin lesions improved in 72.4% to 70.4% of patients.

Three months after stopping immunoglobulin therapy, the therapeutic effects decreased, as the mean IgE (12,915 IU/ml) and the rate of recurrent infections (85.2%) increased, while the rate of improvement in skin lesions decreased (18.5%).

Conclusions:

Treatment with intravenous immunoglobulin resulted in a significant reduction in IgE levels, recurrent infections, and improvement in skin lesions, but three months after stopping treatment these beneficial therapeutic effects declined significantly.

Key words: Hyper IgE Syndrome, Children, Intravenous Immunoglobulins, Outcomes.

Syrian Arab Republic
Ministry of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Pediatric Department

Results of Treatment with IVIG in Hyper IgE Syndrome

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Pediatrics

By
Dr. Ali Ibrahem Mustafa

Supervisor
Prof. Dr. Ghuroub Muhsen Alkhayer

2024