

بررسی پاسخهای ایمنی هومورال در بیماران مبتلا به عفونت‌های مکرر گوش، حلق و بینی

دکتر علیرضا کریمی؛ متخصص گوش حلق و بینی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

آنا عیسائیان؛ دانشجوی دکترای ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر اصغر آقامحمدی*؛ فوق تخصص ایمونولوژی، آسم و آلرژی، دانشیار مرکز تحقیقات رشد و تکامل دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مصطفی معین؛ فوق تخصص ایمونولوژی، آسم و آلرژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر فریبرز زندیه؛ دستیار فوق تخصصی ایمونولوژی، آسم و آلرژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر اردوان تاج دینی؛ متخصص گوش حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

سینا عبدالله زاده؛ دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

امیر حسین طاهائی؛ دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر امیر آروین سازگار؛ متخصص گوش حلق و بینی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

هدف: به منظور مشخص کردن فراوانی نقص در پاسخ‌های ایمنی هومورال در بیماران با سابقه عفونت‌های مکرر گوش و سینوس، تعداد ۱۰۱ بیمار کودک و بزرگسال با عفونت‌های مکرر گوش، حلق و بینی، از نظر پاسخ‌های ایمنی هومورال مورد ارزیابی قرار گرفتند.

روش مطالعه: بررسی پاسخ‌های ایمنی هومورال در بیماران با سابقه عفونت‌های مکرر گوش و حلق و سینوس در دو مرحله نخست، اندازه‌گیری سطوح ایمونوگلوبولین‌ها و زیر کلاس‌های ایمونوگلوبولین G1، G2، G3 و سپس اندازه‌گیری تیتراژ آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن پلی‌ساکاریدی واکسن پنوموواکس (قبل و بعد از واکسیناسیون با واکسن پنوموواکس) انجام شد.

یافته‌ها: از مجموع ۱۰۱ بیمار ۲۱ نفر (۲۰/۸٪) مبتلا به نقص ایمنی هومورال بودند که از این تعداد یک بیمار مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)، ۵ نفر مبتلا به نقص انتخابی IgA و ۸ بیمار نقص در زیر کلاس‌های ایمونوگلوبولین داشتند (۷ بیمار با کمبود IgG2 و ۱ بیمار با کمبود IgG3). از تعداد ۱۰۳ بیمار در ۷۵ بیمار واکسیناسیون با واکسن پنوموواکس انجام شد و تیتراژ آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن کپسول پلی-ساکاریدی پنوموکوک (polysaccharide pneumococcal capsular (PCP) قبل و ۲۱ روز بعد از ایمن سازی اندازه‌گیری شد. از بین ۷۵ بیمار واکسینه شده تعداد ۱۱ نفر (۱۴/۷٪) دچار نقص در تولید آنتی‌بادی اختصاصی علیه واکسن پنوموواکس بودند. در بین ۱۱ بیمار فوق ۸ نفر دارای سطوح طبیعی ایمونوگلوبولین‌ها و زیر کلاس‌های IgG بودند و ۳ سه نفر دچار نقص در ایزو تایپ‌های ایموگلوبولین و یا زیر کلاس‌های IgG بودند.

نتیجه‌گیری: بیماران با سابقه عفونت‌های مکرر و مزمن گوش حلق بینی و نداشتن نواقص عملکردی و ساختاری در دستگاه تنفسی فوقانی باید از نظر سیستم ایمنی هومورال، مورد ارزیابی قرار گیرند.

*مسئول مقاله، آدرس:

تهران، خیابان دکتر قریب، مرکز طبی کودکان

E-mail:
aghamohammadi@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۲۱

تاریخ بازنگری: ۸۵/۹/۱۲

تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۰/۹

واژه‌های کلیدی: نقص اولیه ایمنی، سینوزیت، اوتیت مدیا، کمبود انتخابی IgA، نقص آنتی‌بادی اختصاصی

مقدمه

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مقطعی (cross sectional) از ابتدای سال ۱۳۸۲ تا پایان سال ۱۳۸۴ (به مدت ۳ سال)، تعداد ۱۰۳ بیمار کودک و بزرگسال با عفونت‌های مکرر گوش، حلق و بینی مورد مطالعه قرار گرفتند. عفونت مکرر به شکل چهار بار یا تعداد بیشتری سینوزیت یا اوتیت میانی در طول یک سال گذشته تعریف شد.^[۲۲] یک پرسشنامه برای هر بیمار تکمیل شد که شامل اطلاعات مربوط به عفونت‌ها و مصرف آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده بود. بیمارانی که هرگونه نقص عملکردی یا ساختمانی در دستگاه تنفسی داشتند، بیماران سیستمیک فیبروزیس و بیمارانی که هرگونه سابقه مصرف داروهایی را داشتند که سیستم ایمنی را تحت تاثیر قرار می‌دهد از جمعیت مورد مطالعه حذف شدند. همه بیماران توسط متخصصین گوش، حلق بینی بررسی شدند.

نمونه‌های خون بیماران برای بررسی میزان ایمونوگلوبولین‌ها و زیر کلاس‌های IgG، گرفته شد. به تمام بیماران واکسن پنوموکوک پلی والانت (PNEUMO 23 Aventis, France) به شکل داخل عضلانی تزریق شد. نمونه خون قبل و ۲۱ روز بعد از واکسیناسیون از بیماران گرفته شد. از تمام بیماران برای شرکت در مطالعه و انجام آزمایشات رضایت نامه کتبی اخذ شد و این مطالعه توسط کمیته اخلاق در دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تایید قرار گرفته است. بررسی پاسخ‌های ایمنی هومورال در بیماران با سابقه عفونت‌های مکرر گوش و حلق و سینوس در دو مرحله شامل اندازه‌گیری سطوح ایمونوگلوبولین‌ها به روش nephelometry و زیر کلاس‌های ایمونوگلوبولین IgG (G3+G2+G1) به روش الیزا و اندازه‌گیری تیتراژ آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن پلی‌ساکاریدی واکسن پنوموواکس (قبل و بعد از واکسیناسیون با واکسن پنوموواکس) به روش الیزا بود.^[۲۳]

آنتی‌بادی اختصاصی بر علیه آنتی‌ژن کپسولی پنوموکوک با روش الیزا نیز قبل و بعد از تزریق واکسن اندازه‌گیری شد (Binding site, UK). پلیت‌های الیزا با سروتایپ‌های استرپتوکوک پنومونیه موجود در واکسن پنوموواکس (1-5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 20, 22F, 23F و 33F) پوشانده شد این سروتایپ‌ها، ۸۰٪ سروتایپ‌های معمول ویرلانت هستند. با توجه به این که در ۳۰٪ افراد تیتراژ آنتی‌بادی در پاسخ به واکسیناسیون پنومواکس، مربوط به آنتی‌بادی علیه پلی‌ساکارید C (CPS) می‌شود که این آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن کپسولی پنوموکوک اختصاصی نیست و موجب محافظت (protection) بر علیه عفونت پنوموکوکی نمی‌شود در این روش حذف آنتی‌بادی علیه

عفونت‌های مکرر و مزمن گوش، حلق و بینی شامل سینوزیت و اوتیت مدیا، یکی از اساسی‌ترین مشکلات سیستم بهداشت و سلامت در سراسر دنیا به شمار می‌رود و به شکل واضحی، کیفیت زندگی در بالغین و کودکان را تحت تاثیر قرار می‌دهد.^[۱] گروهی از فاکتورهای خطر، افراد را مستعد ابتلا به عفونت‌های مکرر و مزمن گوش، حلق و بینی می‌کنند که شامل رینیت آلرژیک و آسم^[۲] فیبروز کیستیک^[۴]، مشکلات مژک‌ها^[۵]، انسداد استخوانی^[۶]، نقص ایمنی^[۷] و عوامل دیگری^[۸] می‌باشند. کمبود آنتی‌بادی، شایع‌ترین نوع نقص ایمنی اولیه است و همچنین شایع‌ترین شکلی از نقص ایمنی می‌باشد که تظاهر بالینی آن با عفونت‌های مکرر گوش، حلق و بینی است.^[۹] طیف بیماری‌های کمبود آنتی‌بادی، گسترده است و از بیماران با کاهش شدید در تمام ایزوتایپ‌های ایمونوگلوبولینی و تعداد سلول‌های B، تا بیماران با نقص آنتی‌بادی اختصاصی و میزان طبیعی ایمونوگلوبولین‌های سرمی متفاوت است.^[۹] مطالعات مختلف، شیوع بالای سینوزیت و اوتیت مدیای مزمن را در این بیماران نشان داده‌اند.^[۱۰، ۱۱، ۱۲] در اکثر بیماران با کمبود آنتی‌بادی، عفونت‌های مکرر گوش، حلق و بینی می‌تواند تنها علامت نقص ایمنی باشد و بنابراین باید مورد توجه قرار گیرد.^[۱۳]

در مطالعات مختلف، نشان داده شده نقص ایمنی از نوع کمبود ایمونوگلوبولین یا زیر کلاس‌ها و یا پاسخ نامناسب به آنتی-ژن پلی‌ساکاریدی (specific antibody deficiency) در تعدادی از بیمارانی که مبتلا به عفونت‌های مکرر سینوس یا گوش می‌شوند وجود دارد. بنابراین ارزیابی ایمنی هومورال در بیماران با عفونت‌های مکرر گوش و سینوس، ضروری است.^[۷، ۱۴] این بررسی شامل اندازه‌گیری سطح سرمی IgG، IgA و IgM و زیر کلاس‌های IgG برای شناسایی نقص در تولید ایمونوگلوبولین‌ها^[۱۵] اندازه‌گیری میزان پاسخ به آنتی‌ژن پلی-ساکاریدی کپسولی پنوموکوک برای شناسایی نقص در تولید آنتی‌بادی اختصاصی بر علیه آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی است.^[۲۱]

تشخیص سریع و درمان مناسب، از صدمات غیر قابل برگشت همچون برونشکتازی در این گروه از بیماران جلوگیری می‌کند. هدف از این مطالعه، بررسی پاسخ‌های ایمنی هومورال (ایمونوگلوبولین‌ها، زیر کلاس‌های IgG و نقص در تولید آنتی-بادی اختصاصی بر علیه آنتی‌ژن پلی‌ساکاریدی) در بیماران با عفونت‌های مکرر گوش، حلق و بینی و دستیابی به الگوی تشخیصی درمانی مشخص در بیماران با سابقه عفونت‌های مکرر گوش و سینوس بود.

شناخته شدند که از مطالعه کنار گذاشته شدند. میانگین و محدوده ایمونوگلوبولین‌های IgG، IgA، و IgM و زیر کلاس‌های IgG در بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ خلاصه شده است.

از مجموع ۱۰۱ بیمار مطالعه شده، ۲۱ بیمار (۲۰/۸٪) مبتلا به نوعی از نقص ایمنی هومورال بودند. ۱ بیمار مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع، ۵ نفر مبتلا به نقص انتخابی IgA (که یکی از این بیماران علاوه بر نقص IgA، نقص در زیر کلاس IgG2 و یکی دیگر همراه با نقص در تولید آنتی‌بادی اختصاصی (SAD) بود. ۸ بیمار نقص در زیر کلاس‌های ایمونوگلوبولین داشتند که از این تعداد، هفت بیمار با کمبود IgG2 و ۱ بیمار با کمبود IgG3 بودند. یک بیمار علاوه بر کمبود IgG2، با نقص در تولید آنتی‌بادی اختصاصی داشت. از مجموع ۲۱ بیمار ۶ بیمار (۲۸/۶٪) سابقه برونشکتازی داشتند. اطلاعات مربوط به بیماران با نقص ایمنی هومورال در جدول ۲ خلاصه شده است.

در ۷۵ بیمار، تیتراژ آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن کپسول پلی-ساکاریدی پنوموکوک اندازه‌گیری شد. از این تعداد، ۱۱ نفر (۱۴/۷٪) دچار نقص در تولید آنتی‌بادی اختصاصی علیه واکسن پنوموواکس بودند. در بین ۱۱ بیمار فوق ۸ نفر دارای سطوح طبیعی ایمونوگلوبولین‌ها و زیر کلاس‌های IgG بودند و سه نفر دچار نقص در ایزو تایپ‌های ایمونوگلوبولین و یا زیر کلاس‌های IgG بودند. (یک نفر مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع، یک نفر مبتلا به کمبود انتخابی IgA و یک نفر با نقص زیر کلاس IgG2) همچنین میانگین سطوح آنتی‌بادی در بیماران واکنش‌دهنده (responder) (با سطح طبیعی آنتی‌بادی اختصاصی) قبل از واکسیناسیون ۱۲۶/۳۸ (۱۲۳/۲۲±) و بعد از واکسیناسیون ۳۸۰/۸۸ (۹۸/۸۵±) و میانگین سطوح آنتی‌بادی در بیماران واکنش‌ناپذیر (non responder) (با سطح غیر طبیعی آنتی‌بادی

پلی ساکارید C (CPS absorption) انجام می‌گیرد تا حساسیت روش بالا رود کمبود IgG، IgM، و IgA براساس میزان استاندارد ایمونوگلوبولین‌ها در کوکان و بالغین تشخیص داده شود.

تشخیص کمبود انتخابی IgA با کاهش سطح سرمی IgA زیر ۷ میلی‌گرم بر دسی لیتر و طبیعی بودن سطح ایمونوگلوبولین‌های IgG و IgM و رد سایر علل نقص اولیه ایمنی صورت گرفت. تشخیص نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) براساس وجود هیپوگاماگلوبولینمی و کنار گذاشتن سایر علل شناخته شده هیپوگاماگلوبولینمی که از نظر ژنتیکی شناخته شده‌اند بود. کمبود زیر کلاس‌های IgG در بیماران براساس تیتراژ آنتی‌بادی در صدک پنجم افراد طبیعی که از نظر سنی مطابقت داده شده‌اند تشخیص داده شد. تیتراژ آنتی‌بادی سرمی بر علیه آنتی‌ژن باکتریال پنوموکوک در مواردی که تیتراژ قبل از واکسیناسیون بالای ۲۰۰ واحد الیزا بود یا حداقل تیتراژ بعد از واکسیناسیون نسبت به تیتراژ قبل از واکسیناسیون، ۴ برابر افزایش داشت طبیعی تشخیص داده شد [۲۴، ۲۲].

نتایج حاصله از این مطالعه، با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۱ مورد آنالیز قرار گرفت. در مقایسه انجام شده بین گروه نقص ایمنی و فاقد نقص ایمنی از student t-test و در موارد دیگر از آزمون‌های غیر پارامتریک استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۳ بیمار شامل ۷۳ مرد و ۳۰ زن با سابقه عفونت‌های مکرر و مزمن گوش، حلق و بینی مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران ۱۷ (محدوده ۳ تا ۶۹) سال بود. ۲ بیمار در این مطالعه با بیماری مژک نامتحرک (immotile cilia

جدول ۱- مشخصات بیماران مطالعه شده با سابقه عفونت‌های مکرر گوش حلق و بینی (۱۰۳ بیمار)

متغیر	میانگین	دامنه
سن (سال)	۱۷.۱۸	۶۹-۳
جنس: مذکر / مونث	۳۰ / ۷۳	---
سطح IgG (mg/dl)	۱۲۹۴	۸۰۲۵-۱۸۰
سطح IgM (mg/dl)	۱۳۵	۱۰۳۵-۳۰
سطح IgA (mg/dl)	۱۷۸	۶۰۰-۰
سطح IgG1 (mg/dl)	۷۰۶	۱۴۹۲-۲۶۵
سطح IgG2 (mg/dl)	۳۲۸	۱۰۴۲-۱
سطح IgG3 (mg/dl)	۹۷	۴۰۰-۱۵
سطح IgG4 (mg/dl)	۸۰	۳۵۸-۵

جدول ۲- موارد نواقص ایمنی تشخیص داده شده در بیماران با سابقه عفونت‌های مکرر گوش حلق بینی

نوع نقص ایمنی	جنس	سن (سال)	ایمونوگلوبولین mg/dl		آنتی‌بادی علیه پنوموواکس	
			مقدار در بیمار	مقادیر طبیعی	قبل	بعد
۱ نقص ایمنی متغیر شایع و نقص آنتی بادی اختصاصی	مرد	۱۱	۳۵۰: IgG ۰: IgA ۴۷: IgM	۱۳۵۹-۸۸۹ ۱۹۰-۷۰ ۱۱۳-۴۷	۳	۷
۲ نقص انتخابی IgA	مرد	۲۵	۰: IgA	۱۳۰-۷۰	--	--
۳ نقص انتخابی IgA	مرد	۳۷	۰: IgA	۱۳۰-۷۰	--	--
۴ نقص انتخابی IgA	مرد	۱۶	۰: IgA	۱۳۰-۷۰	--	--
۵ نقص انتخابی IgA و نقص آنتی‌بادی اختصاصی	مرد	۲۴	۰: IgA	۱۳۰-۷۰	۵۱	۷۰
۶ نقص انتخابی IgA و نقص IgG2	مرد	۸	۰: IgA ۱۵: IgG2	۱۷۰-۸۰ ۴۸۰-۱۱۳	--	--
۷ نقص IgG2	مرد	۱۲	۱۰: IgG2	۴۹۳-۱۴۷	۲۰	۲۰
۸ نقص IgG2	زن	۷	۷۹: IgG2	۴۸۰-۱۱۳	۵	۲۵۰
۹ نقص IgG2	مرد	۸	۹۰: IgG2	۴۸۰-۱۱۳	۲۸	۴۵۰
۱۰ نقص IgG2	مرد	۱۲	۷۸: IgG2	۴۹۳-۱۴۷	۹۰	۴۰۰
۱۱ نقص IgG2	مرد	۵	۷۱: IgG2	۵۱۳-۸۱	۴۵۰	۴۵۰
۱۲ نقص IgG3	مرد	۱۸	۱۵: IgG3	۴۱۰-۷۲	۵۰	۴۵۰
۱۳ نقص IgG2 و نقص آنتی بادی اختصاصی	مرد	۱۸	۶۶: IgG2	۴۱۰-۷۲	۴	۵
۱۴ نقص آنتی بادی اختصاصی	زن	۹	سطوح طبیعی		۵۵	۷
۱۵ نقص آنتی بادی اختصاصی	مرد	۱۳	سطوح طبیعی		۷۸	۸۰
۱۶ نقص آنتی بادی اختصاصی	مرد	۴	سطوح طبیعی		۴۰	۹۰
۱۷ نقص آنتی بادی اختصاصی	مرد	۳۲	سطوح طبیعی		۱۵۰	۱۵۰
۱۸ نقص آنتی بادی اختصاصی	مرد	۶	سطوح طبیعی		۱۴۰	۱۵۰
۱۹ نقص آنتی بادی اختصاصی	مرد	۲۲	سطوح طبیعی		۷۰	۸۰
۲۰ نقص آنتی بادی اختصاصی	مرد	۷	سطوح طبیعی		۷۰	۱۵۰
۲۱ نقص آنتی بادی اختصاصی	مرد	۳۰	سطوح طبیعی		۱۹۰	۹۰

بحث

عفونت‌های مکرر و مزمن گوش، حلق و بینی یکی از اساسی‌ترین مشکلات سیستم بهداشت و سلامت در سراسر دنیا به شمار می‌رود و به شکل واضحی، کیفیت زندگی را در بالغین و کودکان تحت تاثیر قرار می‌دهد.^[۲، ۱] علی‌رغم تشخیص صحیح و درمان

اختصاصی) قبل از واکسیناسیون ۹۹/۱۳ ($53/59 \pm$) و بعد از واکسیناسیون ۱۲۰ ($45/04 \pm$) بود.

مقایسه آماری بین گروه responder و non responder از نظر سن، سطح IgG، IgM، IgA، IgG1، IgG2، IgG3، IgG4 تغییر معنی‌دار در گروه nonresponder نسبت به responder نشان نداد.

والان بهترین انتخاب ما در این مسیر است زیرا که آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی کپسول دار می‌توانند تولید آنتی بادی‌های اختصاصی را القاء کنند که اغلب به ساب کلاس‌های IgG2 و کمتر IgG4 اختصاص دارند. پنوموواکس، یک واکسن باکتریال غیر فعال شده است که به بیماران دچار نقص ایمنی این اجازه را می‌دهد که بدون ریسک ایجاد عفونت واکسینه شود^[۲۳]. پس از تلقیح واکسن پاسخ طبیعی ایمونوگلوبولینی در تمام بیماران دچار ساب کلاس‌های IgG به جز یک نفر رخ داد. افزایش تیتراژ زیر کلاس‌های IgG به میزان طبیعی پس از ایمنی‌سازی ما را از تولید آنتی‌بادی در برابر باکتری‌های کپسول دار مطمئن نمی‌سازد زیرا که باکتری‌های پنوموکوکال بسیار گسترده هستند و حدود ۸۴ عدد ساب تایپ دارند^[۲۸]. تعیین آنتی‌بادی اختصاصی بر علیه سروتیپ‌ها می‌تواند میزان ایمنی در برابر پنوموکوک‌ها را مشخص سازد. کاهش قابل ملاحظه آنتی‌بادی‌های پنوموکوکی در بیماران کمبود محافظت را نشان می‌دهد^[۲۴].

تنها بیماری که در مطالعه ما با کمبود IgG3 بود و نسبت به واکسن پنوموواکس هم واکنش مناسب را نشان نداد، یک مرد ۱۸ ساله بود که برادرزاده اش هم نقص ایمنی متغیر شایع داشت. بیماران با کمبود ساب کلاس‌های IgG و عدم توانایی در ساخت اتنی بادی اختصاصی متعاقب واکسیناسیون با پنوموواکس دارای نقص ایمنی شدیدتری در نظر گرفته می‌شوند.

در مطالعه ما یک بیمار با نقص ایمنی متغیر شایع تشخیص داده شد که پس از تشخیص تحت درمان با ایمونوگلوبولین وریدی قرار گرفت. Sethi و همکارانش بروز بیشتری را گزارش کرده‌اند^[۱۶]. تظاهرات بالینی نقص ایمنی متغیر شایع از کمبود جداگانه ساب کلاس‌ها شدیدتر است زیرا که این بیماری علاوه بر کمبود در کلاس‌های ایمونوگلوبولینی، تولید آنتی بادی اختصاصی نیز مختل می‌باشد. نقص اصلی در بیماران با نقص ایمنی متغیر شایع، اختلال در تمایز انتهای سلول‌های B و عدم تشکیل سلول‌های تولید کننده آنتی بادی می‌باشد. ارزیابی تیتراژ آنتی بادی پس از واکسیناسیون با پنوموواکس، مناسب‌ترین روش برای ارزیابی عملکرد آنتی بادی بیماران با نقص ایمنی متغیر شایع، می‌باشد. این بیماران، دارای کاهش پاسخ به کل آنتی‌ژن‌های پنوموکوکی هستند. بیماران نقص ایمنی متغیر شایع که به پنومواکس پاسخ نمی‌دهند علائم شدیدتر بالینی دارند و نیازمند جایگزینی درمانی ایمونوگلوبولین‌ها با دوز استاندارد درمانی ۵۰۰ mg/kg هر ۳ تا ۴ هفته یکبار می‌باشند^[۲۴، ۱۱]. درمان جایگزینی ایمونوگلوبولینی در بیماران نقص ایمنی متغیر شایع در پیشگیری از عفونت‌های مکرر و سینوزیت مزمن موثر می‌باشد^[۱۱].^[۳۰] در این مطالعه، بیمار نقص ایمنی متغیر شایع ما نسبت به درمان با جایگزینی ایمونوگلوبولینی، از نظر کاهش عفونت‌ها،

مناسب، گروه‌هایی از این بیماران به درمان معمول پاسخ نمی‌دهند و همچنان علامت‌دار می‌مانند و عوارض مزمن در این بیماران به وجود می‌آید. مطالعات مختلفی به بررسی سیستم ایمنی در بیماران با عفونت‌های مکرر و مزمن گوش، حلق و بینی پرداخته‌اند^[۷، ۱۴-۱۸، ۲۵، ۲۶]. در این مطالعات، کمبود ایمونوگلوبولین‌ها و زیر کلاس‌های IgG و همچنین عدم پاسخ مناسب به آنتی‌ژن پلی‌ساکاریدی در گروه‌هایی از این بیماران تشخیص داده شد.

در این مطالعه سطح IgG، IgM، IgA به تنهایی در آنالیز ما در ۶ بیمار از ۲۱ بیمار نقص داشت در حالی که ۱۵ بیمار دیگر دارای نقص ایزوله‌ای از سطوح ساب کلاس‌های IgG یا نقص در تولید آنتی بادی اختصاصی بودند که اغلب نقش آن در نظر گرفته نمی‌شود. سطح پایین یکی از زیر کلاس‌های IgG می‌تواند توسط افزایش دیگر ساب کلاس‌ها جبران شود. در نتیجه تعیین سطوح سرمی کلاس‌ها و زیر کلاس‌های ایمونوگلوبولینی برای تشخیص کمبود ضروری است. این روش بررسی در مطالعات دیگر نیز مورد تأیید قرار گرفته است^[۱۶، ۲۷].

در میان بیماران با کمبود ساب کلاس‌های IgG، ۷ بیمار دارای نقص در IgG2 بودند. این زیر کلاس برای محافظت در مقابل باکتری‌های پیوژن کپسول پلی‌ساکاریدی مثل پنوموکوک و هموفیلوس آفلونزا ضروری است. این باکتری‌ها باعث عفونت‌های سینوس و پنومونی‌های چرکی می‌شود^[۲۸]. یک بیمار با نقص ایمنی IgG3 نیز وجود داشت که مستعد سینوزیت‌های مکرر همراه با پولپوز بینی بود. IgG3 برای محافظت در برابر ویروس‌ها مهم می‌باشد. رینوویروس‌ها یک واکنش التهابی در مخاطات را شروع می‌کند که می‌توانند توسط عفونت‌های باکتریایی ادامه یابند. این فرآیند می‌تواند علایم بالینی این بیمار را توجیه کند.

ZIELEN و همکارانش بیماران بیشتری را با نقص IgG3 و رینوسینوزیت مزمن گزارش کرده‌اند^[۲۹]. ولی این یافته شاید به دلیل تفاوت‌های روش مطالعه باشد. ما در این مطالعه هیچ بیماری را با نقص ایمنی ساب کلاس IgG4 پیدا نکردیم. با اینکه سطح این ساب کلاس در عفونت‌های مجاری تحتانی تنفسی گزارش شده است. در مطالعه‌ای سطح IgG4 در ۲۳٪ جامعه طبیعی، پایین گزارش شده است^[۱۹]. این مسأله می‌تواند نشان دهد که یافتن کمبود ساب کلاس‌ها به تنهایی نمی‌تواند موید وجود یک بیماری باشد زیرا که سطوح پایین ساب کلاس‌ها می‌تواند در افراد سالم بدون بیماری‌های ایمنی هم دیده شود^[۱۶]. برای بررسی کمبود ساب کلاس‌های IgG باید از روش‌های تشخیصی دیگری برای بررسی سطح آنتی بادی اختصاصی بر علیه ایمنی سازی فعال نیز استفاده کرد. واکسن پنوموکوکی پلی

پاسخ خوبی داده و در وضعیت خوبی به سر می‌برد.

در بعضی بیماران با نقص آنتی بادی علیرغم درمان طولانی دارویی (با آنتی‌بیوتیک‌ها و استروئیدهای موضعی) یا درمان با ایمونوگلوبین‌ها، بروز رینوسینوزیت‌های مزمن می‌تواند ادامه داشته باشد و حتی پولیپ‌های بینی می‌تواند ایجاد شود. افزایش واضح سطح سیتوکاین‌های پیش التهابی مثل IL-8 و TNF α در بیماران نقص ایمنی متغیر شایع، التهاب مداوم مخاطی بینی را نشان می‌دهد. برای این بیماران جراحی‌های کوچک درون بینی به ویژه بوسیله رزکسیون دقیق مخاطات (اندونازال) مبتلا، برای نگهداری عملکرد موکوسیلیاری و تهویه طبیعی توصیه می‌شود.

براساس نتایج حاصله از این مطالعه و سایر مطالعات مشابه انجام شده در سایر کشورها، پیشنهاد می‌شود به عنوان یک پروتکل اجرایی در بیماران با عفونت‌های مکرر گوش حلق بینی که در یکی از ۵ گروه زیر قرار می‌گیرند می‌باید از نظر سیستم ایمنی هومورال، مورد ارزیابی قرار گیرند:

۱- بیماران با عفونت‌های مکرر گوش حلق بینی که ۴ بار یا بیشتر در طول یک سال گذشته سابقه عفونت داشته‌اند

۲- بیماران با عفونت‌های مکرر گوش حلق بینی که ۲ بار یا بیشتر در طول یک سال گذشته سابقه عفونت داشته‌اند همراه با بروز عفونت‌های مکرر در سایر ارگان‌ها مثل پنومونی، مننژیت اسهال طولانی و مزمن و ...

۳- بیماران با عفونت‌های مکرر گوش حلق بینی که ۲ بار یا بیشتر در طول یک سال گذشته سابقه عفونت داشته‌اند همراه با بروز عوارض مثل ماستوئیدیت، برونشکتازی و تاخیر رشد (FTT) و سایر عوارضی که موید یک بیماری زمینه ای در بیماران است.

۴- عفونت‌های مکرر گوش حلق بینی مقاوم به درمان که در آنها سایر علل رد شده‌اند.

۵- وجود عفونت‌های مکرر گوش حلق بینی در بیماران با سابقه نقص ایمنی در خانواده.

ارزیابی سیستم ایمنی توصیه شده شامل موارد زیر است:

۱- اندازه‌گیری سطوح ایمونوگلوبولین‌ها و زیر کلاس‌های ایمونوگلوبولین IgG.

۲- اندازه‌گیری تیتراژ آنتی بادی بر علیه آنتی‌ژن پلی ساکاریدی واکسن پنوموواکس (قبل و بعد از واکسیناسیون با واکسن پنوموواکس).

سطوح ایمونوگلوبولین‌ها و زیر کلاس‌های IgG بیمار باید در مقایسه با مقادیر طبیعی افراد سالم همان گروه سنی تفسیر گردد. تیتراژ آنتی‌بادی سرمی بر علیه آنتی‌ژن باکتریال پنوموکوکی در مواردی که تیتراژ قبل از واکسیناسیون بالای ۲۰۰ واحد الیزا باشد یا حداقل تیتراژ بعد از واکسیناسیون نسبت به تیتراژ قبل از واکسیناسیون، ۴ برابر افزایش یابد طبیعی تشخیص داده می‌شود. بدیهی است در بیماران با سابقه عفونت‌های مکرر گوش حلق بینی همراه با ارگاناسم‌های فرصت طلب مثل قارچ‌ها، پروتوزوئرها و ارگاناسم‌های داخل سلولی لازم است بر حسب شرح حال بیمار از نظر سیستم ایمنی وابسته به لنفوسیت T و سیستم فاگوسیتوز بررسی شود.

نتیجه‌گیری

براساس نتایج حاصله از این مطالعه و سایر مطالعات مشابه انجام شده، تمامی بیماران با سابقه عفونت‌های مکرر و مزمن گوش حلق بینی و نداشتن نواقص عملکردی و ساختاری در دستگاه تنفسی فوقانی باید از نظر سیستم ایمنی هومورال، مورد ارزیابی قرار گیرند.

Immunological evaluation of children with recurrent ear, nose, and throat (ENT) infections

A Karimi; MD, Associate Professor of Otolaryngology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

A Isaiyan; PhD, Student of Genetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

A Aghamohammadi;* MD, Associate Professor of Pediatrics, Growth & Development Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

M Moin; MD, Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

F Zandiyeh; MD, Assistant Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Tehran, Iran

A Taj Dini; MD, Assistant Professor of Otolaryngology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

S Abdollahzade; Medical Student, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

A Hosein Tahayi; Medical Student, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

A Arvin Sazgar; MD, Assistant Professor of Otolaryngology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

***Correspondence author,**
Address: Division of Clinical Immunology, Children's Medical Center, Dr Gharib St, Tehran, IR Iran
E-mail:
aghamohammadi@tums.ac.ir

Received:12/8/06
Revised:3/12/06
Acceptance:30/12/06

Abstract

Background: Recurrent and chronic infections of ear, nose, and throat (ENT) such as sinusitis (rhinosinusitis) and otitis media are one of the most common health care problems worldwide and significantly impact quality of life in both children and adults. Antibody deficiencies are the most common type of primary immunodeficiency and also the most likely to present with recurrent ENT infections.

Methods: A study was carried out to search for underlying immunodeficiencies in 103 patients with recurrent or chronic ear, nose and throat infections. Serum total IgG, IgA, and IgM levels were measured by kinetic nephelometry, and IgG subclasses by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). All patients were immunized intramuscularly with polyvalent pneumococcal vaccine (PNEUMO 23). Blood samples were drawn immediately before and 21 days after vaccination and antibodies to pneumococcal antigens were measured using a modified ELISA technique.

Finding: Of 103 patients twenty one (20%) were found to have an immunodeficiency. One had a common variable immunodeficiency (CVID), 5 had selective IgA deficiency (one of them was associated with IgG2 deficiency and one with specific antibody deficiency). Eight patients had IgG-subclass deficiency including seven with an IgG2 deficiency and one patient with IgG3 deficiency. In 75 patients antibody titers of whole pneumococcal antigens were determined before and 21 days after immunization. Ten patients were found to have abnormally low antibody titers.

Conclusion: The results of this study suggest that in a subpopulation of patients with a long standing history of ENT infections, a low serum immunoglobulin concentration or hypo responsiveness to pneumococcal antigen would be associated with susceptibility to recurrent infections.

Key Words: Primary immunodeficiency, Sinusitis, Otitis media, IgA deficiency, Specific antibody deficiency

REFERENCES

1. Alho OP, M Koivu, Sorri M. What is an 'otitis-prone' child? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1991;21(3):201-9.
2. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;113(1):104-9.
3. Slavin RG. The 10th annual Clemens von Pirquet lectureship. Clinical disorders of the nose and their relationship to allergy. Ann Allergy. 1982;49(3):123-6.
4. Ramsey BM, Richardson A. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. J Allergy Clin Immunol. 1992;90(3 Pt 2):547-52.
5. Rayner CF, Rutman A, Dewar A, et al. Ciliary disorientation in patients with chronic upper respiratory tract inflammation. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(3 Pt 1):800-4.
6. Ferguson BJ. Acute and chronic sinusitis. How to ease symptoms and locate the cause. Postgrad Med. 1995;97(5):45-8, 51-2, 55-7.
7. Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, et al. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. N Engl J Med. 1985;313(20):1247-51.
8. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(3 Suppl):S1-32.
9. Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(3):677-87.
10. Aghamohammadi A, Farhodi A, Moin M, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. Clin Diagn Lab Immunol. 2005;12(7):825-32.
11. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic studies of common variable immunodeficiency. Curr Opin Pediatr. 1994;6(6):676-81.
12. Moin M, Aghamohammadi A, Farhodi A, et al. X-linked agammaglobulinemia: a survey of 33 Iranian patients. Immunol Invest. 2004;33(1):81-93.
13. Polmar SH. The role of the immunologist in sinus disease. J Allergy Clin Immunol. 1992;90(3 Pt 2):511-4.
14. Wiertsema SP, Veenhoven RH, Sanders EA, et al. Immunologic screening of children with recurrent otitis media. Curr Allergy Asthma Rep. 2005;5(4):302-7.
15. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, et al. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. Pediatr. 1991;87(3):311-6.
16. Sethi DS, Winkelstein JA, Lederman H, et al. Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: Diagnosis and management. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;112(2):242-7.
17. Tahkokallio O, Seppala IJ, Sarvas H, et al. Concentrations of serum immunoglobulins and antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in patients with recurrent or chronic sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001;110(7 Pt 1):675-81.
18. Finocchi A, Angelini F, Chini L, et al. Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections. Pediatr Allergy Immunol. 2002;13(6):443-7.
19. Stanley PJ, Corbo G, Cole PJ. Serum IgG subclasses in chronic and recurrent respiratory infections. Clin Exper Immunol. 1984;58(3):703-8.

20. Rijkers GT, Sanders LA, Zegers BJ. Anti-capsular polysaccharide antibody deficiency states. *Immunodeficiency*. 1993;5(1):1-21.
21. Zora JA, Silk HJ, Tinkelman DG. Evaluation of postimmunization pneumococcal titers in children with recurrent infections and normal levels of immunoglobulin. *Ann Allergy*. 1993; 70(4):283-8.
22. Wasserman RL, Sorensen RU. Evaluating children with respiratory tract infections: the role of immunization with bacterial polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(2):157-63.
23. Dengler TJ, Strnad N, Zimmermann R, et al. Pneumococcal immunization after heart and lung transplantation: Immune response in immune-suppressed patients and in healthy controls. [Pneumokokkenimpfung nach Herz- und Lebertransplantation. Immunantworten bei immunsupprimierten Patienten und gesunden Kontrollpersonen]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1996;121(49):1519-25.
24. Hidalgo H, Moore C, Leiva LE, et al. Preimmunization and postimmunization pneumococcal antibody titers in children with recurrent infections. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996; 76(4):341-6.
25. Chee L, Graham SM, Carothers DG, et al. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope*. 2001;111(2):233-5.
26. May A, Zielen S, Von Ilberg C, et al. Immunoglobulin deficiency and determination of pneumococcal antibody titers in patients with therapy-refractory recurrent rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1999;256(9):445-9.
27. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC, et al. IgG subclass levels in chronic rhinosinusitis. *Rhinol*. 1994;32(1):15-9.
28. Knutsen AP. Patients with IgG subclass and/or selective antibody deficiency to polysaccharide antigens: Initiation of a controlled clinical trial of intravenous immune globulin. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(4 II Suppl):640-7.
29. Zielen S, Ahrens P, Kotitschke R, et al. IgG-subclass levels in healthy children. *Monatsschrift für Kinderheilkunde*. 1990;138(7):377-80.
30. Buehring I, Friedrich B, Schaaf J, et al. Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. *Clin Exper Immunol*. 1997;109(3):468-72.