

## بررسی یک مورد کمبود ایمونوگلوبولین A

دکتر ابوالحسن مقدم\*

### A report on IgA deficiency

A. Moghadam

#### ⊗ Abstract

**Background :** *IgA deficiency is a common type of primary immunodeficiency syndrom. Clinical manifestation of this disease is chronic and recurrent sinopulmonary infection and diarrhea. This report describes a case of IgA deficiency with chronic and recurrent paranasal synositis , pneumonia and diarrhea.*

**Keywords :** *Immunodeficiency , Immunoglobolin A (IgA)*

#### ⊗ چکیده

**زمینه :** کمبود ایمونوگلوبولین A یکی از علل شایع نقص ایمنی اولیه است. علائم بالینی این بیماری به صورت عفونت‌های راجعه و مزمن دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی و اسهال می‌باشد. در این مقاله بیماری با عفونت‌های مکرر دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی به همراه اسهال و تشخیص کمبود ایمونوگلوبولین A معرفی می‌شود.

**کلید واژه‌ها :** ایمونوگلوبولین - کمبود ایمنی

\* استادیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین

## □ مقدمه :

ایمونوگلوبولین A (*IgA*) بین ۱۰ تا ۱۵ درصد کل ایمونوگلوبولین های سرم را تشکیل می دهد ، ولی ایمونوگلوبولین غالب در ترشحات مخاطی است. (۵) *IgA* در ترشحات اشک ، بزاق ، بینی ، گوارش و شیر به شکل *IgA* ترشحي وجود دارد. *SIgA* پلی مری متشکل از دو مونومر *IgA* و یک مولکول اتصال دهنده به نام زنجیره *J* و یک گلیکوپروتئین به نام پروتئین ترشحي است. *IgA* دوزیرگروه دارد : *IgA1* در سرم و *IgA2* در ترشحات بیشتر وجود دارد. *IgA* کمپلیمان را از طریق مسیر جایگزینی فعال می کند. *IgA* در انسان فعالیت ضد ویروسی قوی دارد و از اتصال ویروس به سلول های پوششی دستگاه تنفس و گوارش جلوگیری می کند. نیمه عمر آن شش روز است و سنتز روزانه ۶۵ میکروگرم برای کیلوگرم و سرعت رسوب ۱۱۰-۷۰ دارد. سطح سرمی آن ۱/۵ تا ۲/۵ میلی گرم در میلی لیتر است و بعد از *IgG* بیشترین مقدار را در سرم دارد. *IgA* فقط روی سطح لنفوسیت ها گیرنده دارد ولی ، برعکس *IgG* روی اکثریت سلول های ایمنی از جمله ماکروفاژها ، نوتروفیل ها و گرانولوسیت های بزرگ و لنفوسیت ها گیرنده دارد.

کمبود *IgA* غالباً در نژاد قفقازی با بعضی از هاپلوپیت های خاص همراه است. کمبود *IgA* می تواند با عفونت های داخل رحمی مادرزادی مثل توکسوپلاسموز ، سرخچه و سیتومگالو ویروس همراه باشد. (۹) کمبود *IgA* اولیه را باید از کمبود *IgA* ثانویه به داروهای مانند سولفاسالازین ، طلا ، پنیسلامین و فن کلوفناک افتراق داد. به علت افزایش شیوع در فامیل نقش فاکتور ژنتیک را مؤثر می دانند و ارتباطی میان کمبود *IgA* با *HLA* های خاصی وجود دارد که محل ژن

*C4* (عامل چهارم سیستم کمپلیمان) و نیز ۲۱ هیدروکسیلار ، که در تولید *IgA* دخالت دارد ، تحت تأثیر قرار می گیرد. در کمبود *IgA* تعداد سلول های *B* که *IgA* سطحی دارند کم می شود. تعداد زیادی از بیماران اختلال اولیه در بالغ شدن سلول های *B* دارند که تبدیل نهایی سلول *B* به پلاسما سل را محدود می کند.  $\frac{1}{5}$  بیماران افزایش سلول های *T* مهارکننده (*T<sub>s</sub>cell*) دارند که به همراه اختلال در تنظیم این سلول ها ، سبب مهار تولید *IgA* می شوند.

## □ معرفی بیمار :

آقای ۴۵ ساله ، شغل آهنگر ، متأهل و دارای فرزند ، ساکن بوئین زهرا با شکایت اصلی سرفه ، خلط خونی و چرکی مراجعه کرد.

بیمار روز قبل از مراجعه به طور ناگهانی دچار خلط خونی و چرکی به همراه تب و لرز غیر واقعی شده بود. تنگی نفس به همراه درد قفسه سینه داشت که با سرفه ، تنفس و خم شدن به جلو شدیدتر می شد. سابقه سرماخوردگی خفیف را طی یک هفته گذشته ، سرفه و سینوزیت را از یک سال قبل می داد که آنتی بیوتیک های مختلفی مصرف کرده بود. سیگار نمی کشید و سابقه دیابت و پر فشاری خون نداشت. حال عمومی بیمار خوب بود و به سؤالات نیز به خوبی جواب می داد.

## □ بررسی های آزمایشگاهی :

در علائم حیاتی : تب ۳۸/۵ درجه سانتیگراد ، تعداد تنفس ۲۴ ، تعداد نبض ۱۰۰ ، فشار خون  $\frac{12}{8}$  ، وزن ۶۰ کیلوگرم و قد ۱۷۰ سانتی متر بود. ملتحمه رنگ

کدورت دیگری در ریه چپ ناحیه میانی دیده شد. سینوس‌های جنبی باز بودند که تشخیص پنومونی داده شد. در سینوس‌های پاراناژال، کدورت به هر دو سینوس ماگزایلا منطبق بود که به نفع وجود ضایعه التهابی (موکوسل) در آنها بود.

آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش نرمال بود. جهت بررسی سوء جذب (سلیاک) از انتهای اثنی عشر بیوپسی گرفته شد. ترانزیت روده باریک نرمال گزارش شد (البته آنتی اندومزیال آنتی‌بادی نیز درخواست شد). با توجه به کشت خلط، عکس سینه و سینوس‌های پاراناژال، بیمار تحت درمان با پنی‌سیلین تزریقی به مدت ۱۰ روز قرار گرفت. تب بیمار قطع و حال عمومی بهتر شد. سینوس‌های بیمار با نرمال سالین شستشو شد. با توجه به لاغری، اسهال، آنمی هیپوکروم میکروسیتر، کاهش کلسترول و پروتئین‌های سرم (جدول شماره یک) و همچنین نرمال بودن بیوپسی و ترانزیت روده و ۵۰ درصد کاهش در *IgA* سرم، بیمار با حدس کمبود *IgA* ترشحی تحت درمان برای رشد بیش از حد باکتری (*Bacterid Overgrowth*) قرار گرفت. به مدت دو هفته با داروهای تتراسایکلین و مترونیدازول بیمار درمان شد که اسهال وی قطع شد و ۳ کیلوگرم اضافه وزن پیدا کرد. آنمی بیمار نیز با تجویز قرص آهن برطرف شد.

پریده، آتروفی خفیف عضلات تامپورال، حساسیت خفیف سینوس‌های پاراناژال و در سمع قلب تاکی‌کاردی داشت. در سمع، در وسط ریه راست کاهش صدای تنفسی به همراه کاهش فرمیتوس صوتی و لمسی وجود داشت و در قاعده ریه چپ رال شنیده می‌شد. در معاینه شکم مختصری نفخ داشت، بدون ارگانومگالی، اندام‌ها طبیعی بود، کلایینگ داشت و بستر ناخن‌ها مختصری رنگ پریده بود.

تشخیص کلینیکی اولیه پنومونی باکتریال حاد بود. در آزمایشات پاراکلینیکی در اسمیر خلط و رنگ‌آمیزی آن، پلی‌مورف و کوکسی گرم مثبت فراوان و مقدار اندکی باسیل گرم منفی و ۳ تا ۵ سلول اپی‌تلیالی مشاهده شد. باسیل اسید فاست مشاهده نشد. در کشت خلط پنوموکوک گزارش شد.

تعداد گلبول‌های سفید ۱۶۱۲۰، نوتروفیل ۸۸/۵ درصد، لنفوسیت ۷/۸ درصد، مونوسیت ۲ درصد بودند.

در آزمایش مدفوع، کیست ژیا ردیا و خون مخفی و در آزمایش ادرار، ظاهر توربید، آلبومین، گلبول سفید ۲-۳، گلبول قرمز ۲، کاست گرانولر ۲ و کمی باکتری مشاهده شد.

در رادیولوژی سینه، کدورت یکنواخت با حدود نامشخص در بخش‌های فوقانی و داخلی محدود به فیسور کوچک و در بخش تحتانی ریه راست دیده شد. نتایج آزمایش‌های بیمار:

HB : ۹/۵	HCT : ۲۹	MCV : ۷۶	MCH : ۲۵
RDW : ۱۴/۲	پلاکت : ۲۷۵۰۰۰	Retic : ۰/۹٪	ESR : ۴۰
FBs : ۱۲۷	Chol d : ۱۱۹	TG : ۱۸۹	Bun : ۳۰
Cr : ۷٪	Na : ۱۳۹	K : ۴/۲	Ca : ۸/۷
P : ۴/۴	Alph : ۱۷۸	پروتئین کلی : ۴/۶	آلبومین : ۳/۳
C3 : ۵۰	C4 : ۱۲۵	CH5 : ۷۴	IgA : ۷۸mg/۱۰۰
IgG : ۱۴۸۳mg/۱۰۰	IgM : ۱۲۳mg/۱۰۰		

## بحث و نتیجه گیری :

تظاهرات بالینی کمبود منفرد *IgA* کاملاً متغیر است. به همین دلیل بعضی بیماران تا دهه ششم و هفتم زندگی بدون علائم هستند و سایر بیماران عفونت‌های سینوپولموناری مزمن و یا راجعه را تجربه می‌کنند. تظاهرات گاستروانترولوژیک در اکثر بیماران غالب نیست که می‌تواند به علت افزایش تولید *IgA* توسط سلول‌های مخاطی روده در جبران کمبود *IgA* سرم باشد. کمبود منفرد *IgA* یکی از شایع‌ترین نوع کمبود ایمنی اولیه است. شیوع در نژاد اروپایی  $\frac{1}{600}$  و در نژاد آسیایی و آفریقایی کمتر است، برای مثال در ژاپنی‌ها  $\frac{1}{1850}$  می‌باشد. (۵)

*IgAII* در مخاط دستگاه گوارش بیشتر از سرم است و تولید مقادیر کم *IgAII* توسط مخاط روده می‌تواند نقش جلوگیری کننده از علائم گوارشی شدید را داشته باشد. ممکن است در این بیماران اسهال مزمن وجود داشته باشد، ولی ژیلاردیا و هیپرپلازی لنفوئیدی روده‌ای شایع نیستند. سلیاک و کرون در کمبود *IgA* شایع است، به خصوص سلیاک که در این افراد ۱۰ برابر افراد طبیعی است. (۲)

بیماری‌های اتوایمیون و نسج همبند از قبیل SLE-RA، تیروئیدیت، آنمی پرئوسپوز، درماتومیوزیت، شیوگرن، هیپاتیت مزمن فعال و اختلالات آلرژیک و بدخیمی‌ها نیز در این افراد شایع‌تر است. (۸) در کمبود *IgA* آنتی‌بادی بر علیه پروتئین‌های غذایی وجود دارد و این افراد آنتی‌بادی بر علیه پروتئین شیرگاو دارند. (۴) به دلیل این که *IgA* مخاطی، جذب آنتی‌ژن‌های اولیه را از مخاط روده محدود می‌کند و کمبود آن باعث افزایش ایمنو کمپلکس‌های جریان خون می‌شود،

ایمیون کمپلکسی‌گردشی این افراد زیاد است. (۱) آنتی‌بادی‌هایی که بر علیه این پروتئین‌های جذب شده در بدن تولید می‌شوند، فرد مبتلا به کمبود *IgA* را مستعد ابتلا به بیماری اتوایمیون و آلرژیک می‌کند.

بیماران مبتلا به کمبود *IgA* ممکن است سطح قابل توجهی از آنتی‌بادی بر علیه *IgA* را پیدا کنند که در هنگام تزریق خون و یا فرآورده‌های آن دچار واکنش‌های آنافیلاکسی شدید شوند. کمبود *IgA* می‌تواند همراه کمبود *IgG1* و *IgG4* باشد که با عفونت‌های ریوی مراجعه می‌کنند. (۶) کمبود *IgA* به همراه کمبود *IgG1* نیز گزارش شده که همراه آتاکسی تلاژیکتازیک در کودکان است. (۳)

ارزیابی بیماران با کمبود *IgA* باید همراه با سایر ایمنوگلوبولین‌ها و مطالعه فونکسیون *Tcell* و *Bcell* و بررسی میزان توانایی بیمار برای تولید آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی و پلی ساکارییدی باشد. البته *IgA* مخاطی و سرمی باید به طور جداگانه اندازه‌گیری شوند. درمان اختصاصی برای کمبود *IgA* وجود ندارد و مانند سایر بیماران درمان می‌شوند. پروفیلاکسی و درمان با ایمنوگلوبولین‌ها توصیه نمی‌شود. ۲۵ تا ۴۰ درصد بیماران، *IgG* بر علیه *IgA* دارند که می‌تواند باعث راکسیون آنافیلاکسی شود. انتقال خون کامل در این بیماران ممکن است آنافیلاکسی شدید ایجاد نماید، لذا باید از سلول‌های شسته شده یخ زده اتولوگ استفاده شود یا از بیماری که کمبود *IgA* دارد خون بگیرند. (۳) بیمارانی که کمبود *IgG* به همراه کمبود *IgA* دارند می‌توانند از گاماگلوبولین استفاده کنند. طی یک پیگیری ۲۰ ساله مشخص شد که بیماران مبتلا به

Anthony S fauci et al , Vol 2 , McGraw Hill , 1998 , PP 1788-9

5. Grumach AS , Duarte AJ , Bellinati Pires R et al. Brazilian report on primary Immunodeficiencies in children : 166 cases studied over a follow up time of 15 years. J Clin Immunol 1997 Jul ; 17 (4) : 340-5

6. Kognoff Martin F. Immunology and disease of the Gastrointestinal tract , in : Gastrointestinal Disease , Sleisenge , Fordtran , Vol 1 , 4th ed , Philadelphia , W B sunders , 1989 , P 127

7. Krusze Wska M , Kowalezyk-D , Stopyrowa-J et al. Clinical manifestation of IgA deficiency Roez Akad Med Bialymst 1995 ; 40 (3) : 630-3

8. Prakash B S Udaya. Primary Immune deficiency diseases , in : Pulmonary Diseases , Baum et al , Vol II , 6th ed , Philadelphia , Lippincot , 1997 , P 1062

9. Rankin EC , Isenberg DA. IgA dificiency and SLE : Prevalence in a clinic population and a review of the littérature. Lupus 1997 ; 6 (4) : 390-4

کمبود IgA ، بیماری تهدیدکننده حیات پیدا نکردند و طول عمر طبیعی داشتند. (۳)

لذا توصیه می‌شود در بیماران دارای پنومونی دو طرفه به همراه پان سینوزیت راجعه و علائم گوارشی (اسهال و لاغری) به فکر بیماری زمینه‌ای و کمبود ایمنی باشیم. (۶)

#### 📖 مراجع :

- ۱- رویت ایوان ، ایمونولوژی ، ترجمه عبدالحسین کیهانی و رامین اشتیاقی ، چاپ هفتم ، تهران ، جهاد دانشگاهی دانشگاه تهران ، ۱۳۷۰ ، صص ۸۱ - ۴۴۲
2. Barka-N , Shen-GO , Shoen Feld-Y et al. Multireactive pattern of serum autoantibodies in asymptomatic individuals with Immunoglobolin A deficiency. Clin Oign Lab Immunol 1995 Jul ; 2 (4) : 469-72
3. Cataldo F , Marino V , Bottaro G et al. Celiac disease and selective Immunoglobolin A deficiency. J Pediatr 1997 Aug ; 131 (2) : 306-8
4. Cooper max D , Lawton Alexander R. Primary Immune deficiency diseases , in: Harrison's principles of internal medicine ,