مجله علوم پزشکی مدرس
دوره ۱۰، شماره ۱: از ۳۷-۴۱
بهار ۱۳۸٦

مقاله کوتاه

بررسی IgE در سرم کودکان نفروزی حساس به درمان استروئیدی

مریم کشاورز[1*]، فریده خسروی[2]، بهروز نیک‌بین[3]، ملکتاج هنرمند[4]، عبدالفتاح صراف‌نژاد[5]

۱- کارشناس ارشد، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲- مربی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳- استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴- استادیار، گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵- استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۸۶/۵/۳۱ پذیرش مقاله: ۸۶/۸/۱۳

چکیده

هدف: نفروز یا نفروز لیپوئیدیک باعث هشتاد درصد از موارد نشانگان نفروتیک کودکان می‌باشد که با عوارض کلیوی تشخیص داده می‌شود. پروتئینوری از عوارض اصلی آسیب به سد گلومرولی کلیه است و نقش IgE در ایجاد آسیب‌های گلومرولی ممکن به نظر می‌رسد. در این تحقیق میزان IgE سرمی کودکان مبتلا به نفروز هنگام حمله یا عود بیماری، هنگام درمان استروئیدی و بعد از درمان استروئیدی تعیین شد تا نقش احتمالی IgE در بروز نفروز بررسی گردد.

مواد و روش‌ها: مطالعه بر روی کودکان حساس به درمان استروئیدی انجام گرفت و برای اندازه‌گیری میزان IgE، از روش الایزای ساندویچی با دقت ۵ Iu/ml استفاده گردید.

نتایج: میانگین IgE سرم مبتلایان هنگام حمله یا عود بیماری ۲۷٤/۸ Iu/ml با انحراف معیار ۱٤/٦ می‌باشد. هنگام درمان استروئیدی میانگین IgE سرم ۱۷٦/۵۹ Iu/ml با انحراف معیار ۱٤/۸۲ می‌باشد و بعد از قطع درمان استروئیدی میانگین IgE سرم ۲۳٤/۹ Iu/ml با انحراف معیار ۱٤/۵۸ در نظر گرفته شد.

نتیجه‌گیری: کاهش میزان IgE در هنگام درمان استروئیدی مشاهده شد که معنی‌دار نمی‌باشد. با وجود این مواردی از کاهش شدید IgE ازهنگام حمله بیماری تا قطع درمان استروئیدی دیده شد. بنابراین، به نظر می‌رسد عوامل حساسیت‌زا در برخی افراد باعث حمله یا عود بیماری می‌شود؛ در مجموع نقش IgE در ایجاد نفروز، کم اهمیت است.

کلید واژگان: نفروز، نشانگان نفروتیک با تغیرات جزیی، IgE، پردنیزولون.

۱- مقدمه

در دوران کودکی نفروز (Nefrosis) یا نفروز لیپوئیدیک (Lipiodic nefrosis) یکی از شایع‌ترین بیماریهای کلیوی است که باعث ۸۰٪ از موارد نشانگان نفروتیک (Nephritic syndrome) کودکان می‌باشد. اوج شیوع آن در کودکان ٦ تا ۸ ساله است و در پسران بیشتر از دختران مشاهده می‌شود. در حالی که ۲۰ ٪ نشانگان نفروتیک بالغین از نوع نفروز لیپوئیدیک است و نسبت مذکر به مؤنث مساوی است که با عوارض کلیوی شناخته می‌شود. مهمترین عوارض

***نشانی مکاتبه:** کرج، حصارک، مؤسسه رازی، بخش واکسن‌های ویروسی انسانی، صندوق پستی: ۱٤۸/ ۳۱۹۷۵ E-mail: Roshan_keshavarz@yahoo.com

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-17]

آن عبارتند از: پرتئینوری (Proteinuria) بیش از ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه روز، کاهش آلبومین شدید به میزان ۲/۵ گرم یا کمتر در دسی‌لیتر، ورم، افزایش چربی، لیپیدوری (Lipiduria) و افزایش انعقاد پذیری سرم [۱-۳]. لازم به ذکر است که پروتئینوری یکی از عوارض اصلی آن است که از تغییر نفوذپذیری سد پالایش گلومرولی نسبت به پروتئین ناشی می‌شود. سایر عوارض نشانگان نفروتیک و عوارض متابولیک آن تماماً ثانویه و باعث از دست دادن پروتئین در ادرار هستند و می‌توانند با شدت کمتری نسبت به پروتئینوری ظاهر شوند؛ یا حتی ممکن است در مبتلایان به پروتئینوری شدید وجود نداشته باشد [۱].

در مایع روئی کشت سلول‌های تک هسته‌ای، خون محیطی کودکان بیمار، افزایش میزان IgE (Immunoglobulin-E) و میزان IL-4 (Interleukin-4) در هنگام عود دیده می‌شود؛ در حالی که در دوره بهبودی، میزان IgE به حد طبیعی می‌رسد، اما میزان IL-4 اندکی کاهش می‌یابد. علاوه بر این، یک ارتباط مستقیم بین مقادیر IgE و IL-4 با میزان پروتئینوری در ۲٤ ساعت دیده می‌شود [٤]. این یافته‌ها تأییدی است بر نظر برخی از محققان، که هم زمان با ظهور عوارض حساسیت، حملات نفروزی صورت می‌گیرد. در حال حاضر، ارتباط حساسیت شدید زودرس در نفروز لیپوئیدیک و برخی از دسته ژن‌های HLA (Human leukocyte Antigen)، مورد تأکید عده‌ای از محققین است [۵].

در بررسی‌های انجام شده در نیمی از کودکان مبتلا، رسوبات آنتی‌بادی‌ها و کمپلمان (Complement) بر روی گلومرول‌های کلیوی مشاهده گردیده است [٦]. الگوی پاتولوژیک آسیب، در اکثر جوامع بیش از ۷۵٪ از نوع MGL (Minimal Glomerular Lesion) می‌باشد.

درحالی که در بررسی که به مدت ٤ سال در جمعی از کودکان ایرانی مبتلا صورت گرفت نتایج متفاوتی به‌دست آمده است؛ به‌طوری‌که ۳۷/۵٪ الگوی MGL، ۱۱٪ الگوی DMP (Diffuse Mesangial Proliferation) و ۵۱/۵٪ الگوی FSGS (Focal and Segmental Glomerulosclerosis) نشان می‌دهند [۷].

۲- مواد و روش‌ها

جمعیت انسانی مورد مطالعه شامل کودکان مبتلا به نفروزی بوده که به درمان استروئیدی پاسخ دادند. در طی درمان از پردنیزولون (Prednisolone) استفاده شد و درمان به این صورت انجام گرفت که ابتدا به مدت ٤ هفته، روزانه ٦۰ میلی‌گرم پردنیزولون به ازای هر متر مربع از سطح بدن تجویز شد و متعاقب آن ٤ هفته دیگر، یک روز در میان ٤۰ میلی‌گرم پردنیزولون به ازای هر مترمربع از سطح بدن تجویز گردید، یا اینکه بیماران در ٤ هفته دوم، سه دفعه متیل پردنیزولون به میزان روزانه ۱ گرم به ازای هر ۱/۷۳ مترمربع در هر نوبت دریافت نموده‌اند که در صورت پاسخ به درمان و شروع بهبودی این کودکان به درمان استروئیدی، حساس محسوب می‌شوند.

تحقیق حاضر بر روی ٦٦ نمونه سرم مربوط به ۲۲ کودک مبتلا صورت گرفته است. بدین ترتیب که از هر بیمار در سه مرحله ۵ میلی‌لیتر خون گرفته شد و سرم جدا شده، در صورتی که امکان بررسی فوری وجود نداشت، در ۷۰- درجه سانتیگراد منجمد شد. این سه مرحله عبارتند از: هنگام حمله یا عود بیماری، دوره بهبودی هنگام درمان استروئیدی و دوره بهبودی پس از قطع درمان استروئیدی. چون میزان IgE سرمی به‌طور طبیعی بسیار جزئی است، از روش الایزا (Enzyme Linked Immunosorbent Assay: ELISA) و از کیت الایزایی با دقت ۵ Iu/ml استفاده گردید. سپس مقدار ۲۰ میکرولیتر از کنترل، استانداردها و نمونه‌های سرم در چاهک‌های کیت ریخته شد و بعد از در نظر گرفتن زمان‌های انکوباسیون (Incubation) و استفاده از بافرهای موجود در کیت میزان IgE موجود در هر نمونه سرم، کنترل و استاندارد

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-17]

بر حسب میزان رنگ در طول موج ٤٥٠ نانومتر به وسیله دستگاه قرائت الایزا به‌دست آمد. در ادامه به کمک مقدار متوسط جذب نوری برای هر یک از استانداردها منحنی استانداردی بر روی کاغذ میلی‌متری رسم شد. به‌طوری‌که یک محور جذب نوری برحسب OD (Optical Density) و محور دیگر برحسب میزان IgE و واحد Iu/ml باشد؛ سپس به کمک این نمودار، میزان جذب نوری هر نمونه با واحد Iu/ml محاسبه گردید.

۳- نتایج

۱- در هنگام حمله یا عود بیماری میانگین IgE سرمی ۲۷٤/۸ Iu/ml با انحراف معیار ۲٤۸/۷ می‌باشد. با حدود اطمینان ۹۵٪ میانگین ۱٦٤/٥۱Iu/ml حد پایین و ۳۸٥/۰۹ Iu/ml حد بالا و مقدار حداقل به‌دست آمده ۲۰ Iu/ml و مقدار حداکثر اندازه‌گیری شده ۸۰۰ Iu/ml می‌باشد (جدول ۱).

۲- در هنگام درمان استروئیدی، میزان متوسط IgE سرمی بیمار ۱۷٦/٥۹ Iu/ml و انحراف معیار ۲۱٦/٥٤ است. حدود اطمینان ۹۵٪ میانگین ۸۰/٥۹ (حدپایین) و ۲۷٥/٥۹ (حد بالا) و مقدار حداقل به‌دست آمده ۱٤ Iu/ml و مقدار حداکثر در این نتایج ۸۰۰ Iu/ml می‌باشد (جدول ۱).

۳- در هنگام دوره بهبودی و بعد از قطع درمان استروئیدی، میانگین IgE سرمی ۲۳٤/۹ و انحراف معیار ۲۷۰/۹ می‌باشد. حدود اطمینان ۹۵٪ میانگین بین ۱۱٤/۹ Iu/ml (حد پایین) و ۳٥٤/۹ Iu/ml (حد بالا) و مقدار کمترین ۸ Iu/ml و بیشترین ۸۰۰ Iu/ml می‌باشد (جدول ۱).

٤- اختلاف میانگین میزان IgE در هنگام حمله یا عود بیماری یا دوره بیماری تحت درمان استروئیدی با $t = ۲/۱۹$ و $df = ۲۱$ ($۲/۱۹ > ۲/۰۸$) $p < ۰/۰۱$ معنی‌دار می‌باشد. در حالی که اختلاف میانگین میزان IgE در هنگام و بعد از درمان استروئیدی با $t = ۱/۳۸$ و $df = ۲۱$ ($۱/۳۸ < ۲/۰۰۸$) معنی‌دار نمی‌باشد. اختلاف میانگین IgE سرمی در هنگام حمله یا عود بیماری و دوره بهبودی بعد از قطع درمان استروئیدی با $t = ۱/۰۷$ و $df = ۲۱$ ($۱/۰۷ < ۲/۰۸$) معنی‌دار می‌باشد (جدول ۱).

جدول ۱ توصیف آماری میزان IgE سرمی در سه مرحله بیماری (بر حسب Iu/ml)

مرحله بیماری / شاخص آماری	هنگام عود بیماری	هنگام درمان استروئیدی	بعدازدرمان استروئیدی
میانگین	۲۷٤/۸	۱۷٦/٥۹	۲۳٤/۹
حد پایین	۱٦٤/٥۱	۸۰/٥۹	۱۱٤/۹
حد بالا	۳۸٥/۰۹	۲۷٥/٥۹	۳٥٤/۹
انحراف معیار	۱٤/٦	۱٤/۸۲	۱٤/٥۸
مقدار حداقل	۲۰	۱٤	۸
مقدار حداکثر	۸۰۰	۸۰۰	۸۰۰
اختلاف معنی‌دار میانگین IgE هنگام عود بیماری و هنگام درمان استروئیدی	t=۲/۱۹ df=۲۱ معنی‌دار		
اختلاف معنی‌دار میانگین IgE هنگام درمان استروئیدی و بعدازدرمان استروئیدی	t= ۱/۳۸ df=۲۱ بی‌معنی		
اختلاف معنی‌دار میانگین IgE بعدازدرمان استروئیدی و هنگام عود بیماری	t=۱/۰۷ df=۲۱ بی‌معنی		

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-17]

٤- بحث

برخورد با یک ماده حساسیت‌زا و بروز واکنش حساسیت‌زا به عنوان شروع عود نفروز از مدت‌ها قبل شناخته شده بود و برخی از نفرولوژیست‌ها حداقل در مواردی علت نفروز را حساسیت می‌دانند [۸]. سطح افزایش یافته IgE سرمی در این موارد، دلیلی بر نقش حساسیت است، به ویژه هنگامی که آزمایش آزادسازی محتویات گرانول‌های بازوفیل بیماران نیز مثبت باشد [۹]. در مطالعه‌های انجام شده بر روی ٤٠ بیمار مبتلا به نفروز به وسیله لارنت (Laurent) اهمیت فراوانی زمینه حساسیت‌زا و نفروز بررسی گردید. $\frac{۳}{۴}$ از بیماران سابقه حساسیت داشته و یا اینکه افراد خانواده آنها به نوعی مبتلا به آن بودند. در نیمی از بیماران، سطح افزایش یافتهٔ تعداد اسیدوفیل‌های IgE سرمی دیده می‌شود یا آزمایش آزادسازی محتویات گرانول‌های بازوفیلی با نتیجه مثبت داشتند که به همین علت ارتباط قوی‌تری با بروز نفروز در آنها مشاهد می‌شود [۹]. مواردی از رابطه تیتر IgE در کودکان مبتلا به نفروز با فراوانی حملات نفروزی [۱۰] و همچنین جواب‌های ضعیف این افراد به درمان استروئیدی [۱۱] گزارش شده است. لازم به ذکر است که در رسوب‌های بافت کلیوی اکثر این بیماران IgE یافت نشده است [۱۳] و در عین حال، گزارش‌هایی از ارتباط نداشتن میزان تیتر IgE سرمی با وقوع حملات نفروزی در دست می‌باشد [۱۲]. IL-4 که به وسیله سلول‌های T و ماست‌سل‌ها (Mast cells) تولید می‌شود، سایتوکاین (Cytokine) کلیدی برای سوئیچ سلول‌های B به درجه IgE و وقوع حساسیت شدید زودرس می‌باشد [۱۵،۱٤]. از طرف دیگر، چند شکلی ژن IL-4 و گیرنده IL-4 شناخته شده است [۱٦]. با وجود این گزارش‌ها نمی‌توان معلوم کرد که افزایش میزان IgE سرمی، که در برخی از کودکان مبتلا به نفروز دیده می‌شود، عامل بیماری است و یا اینکه خود آن از تبعات بیماری می‌باشد.

در تحقیق حاضر، میزان IgE سرمی در دورهٔ عود یا حمله بیماری با دورهٔ بهبودی هنگام درمان استروئیدی، اختلاف معنی‌داری را با $P<۰/۰۱$ نشان می‌دهد؛ در حالی که میزان IgE سرمی در دورهٔ عود یا حمله بیماری و دورهٔ بهبودی بعد از قطع درمان استروئیدی تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهند. به نظر می‌رسد این مورد بنابر تأثیر استروئید مصرفی بر سیستم ایمنی و در جهت کاهش تولید IgE باشد که این اثر از مدت ها قبل شناخته شده است [۵]. در مجموع، در ۲۲ کودکی که مورد بررسی قرار گرفتند، ارتباطی بین ابتلا به نفروز با میزان IgE سرمی، دیده نشد؛ در حالی که در ۱۵ مورد، کاهش میزان IgE سرمی در هنگام حمله یا عود بیماری تا دورهٔ بهبودی بعد از قطع درمان استروئیدی مشاهده شد. ۵ مورد از بیماران نیز کاهش شدیدی در IgE سرمی از هنگام حمله یا عود بیماری تا قطع درمان استروئیدی را نشان دادند (جدول ۱). به این ترتیب می‌توان گفت که در کودکان ایرانی نیز مانند سایر جوامع در مواردی عوامل حساسیت‌زا می‌توانند عامل بروز حمله یا عود بیماری باشد. اما در مجموع میزان IgE سرمی از عوامل اصلی بروز حملات نفروزی نیست.

۵- سپاسگزاری

بدین وسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از زحمات بی‌دریغ استاد ارجمندم جناب آقای دکتر محمد وجگانی مدیر محترم گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران تقدیم می‌دارم.

٦- منابع

[۱] برنر برادی. بیماری کلیه و اختلالات اسیدوباز، اصول طب داخلی هاریسون ۱۹۹۸. ترجمه محسن اسفندی، سید علی یاری، چاپ اول، تهران، ۱۳۷٦.

[2] Nash M, Edelman A, Chester J, Burnstein M, Brnet Jy. Pediatric Kidney Disease, 2nd ed., USA. Little, Brown 1992; p: 1267-84.

[3] Barrat T, Martin A, Godtrey J, Clork T. Pediatric

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-17]

Nephrology, 3rd ed., Baltimore, Williams 1994; p: 767-87.

[4] Kang J, Bai KM, Wang BL, Yao Z, Pang XW, Chen WF. Increased Production of interleukin 4 in children with simple idiopathic nephrotic syndrome. Chin Med J 1994; 107(5): 347-50.

[5] Takeichi S, Tazawa M, Morooka M, Minowa S, Yasaki T. Long term follow – up study of children with Miimal change Nephrotic Syndrome. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1997; 39(2): 155-60. (Japanese).

[6] Sedman A. Nutritional management of the children with mild to Mode rout chronic renal failure. J Pediatric 1996; 129(2): 513-8.

[7] Mehta M, Bagga A, Pande P, Bajaj G, Srivastava RN. Behavior problems in nephrotic syndrome. Indian Pediatr 1995; 32(12): 1281-6.

[8] Desanctis AG, Fontana VJ, Spain WC. The role of allergy in nephrosis. N Y State J Med 1956; 56(24): 3907-10.

[9] Laurent J, Rostoker G, Robeva R, Bruneau C, Lagrue G. Is adult idiopathic nephrotic syndrome food allergy? Value of oligoantigenic diets. Nephron 1987; 47(1): 7-11.

[10] Yap HK, Yip WC, Lee BW, Ho TF, Teo J, Aw SE, Tay JS. The incidence of atopy in steroid-responsive nephrotic syndrome: clinical and immunological parameters. Ann Allergy 1983; 51(6): 590-4.

[11] Hu JF, Liu YZ. Elevated serum IgE levels in children with nephrotic syndrome, a steroid-resistant sign? Nephron 1990; 54: 275.

[12] Laurent J, Rostoker G, Lheritier M, Wirquin E, Lagrue G. Idiopathic nephrotic syndrome: the prognosis is not linked to the total serum IgE level. Nephron 1989; 52: 283–4.

[13] Shu KH, Lian JD, Yang YF, Lu YS, Wang JY. Serum IgE in primary glomerular diseases and its clinical significance. Nephron 1988; 49: 24-8.

[14] Rosenwasser LJ. Interleukin-4 and the genetics of atopy. N Engl J Med 1997; 337: 1766-7.

[15] Brown MA, Hural J. Functions of IL-4 and control of its expression. Crit Rev Immunol 1997; 17: 1-32.

[16] Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, Schou C, Krishnaswamy G, Beaty TH. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. Science 1994; 254: 1152-6.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-17]