DOI: 10.22100/jkh.v11i4.1577

مجله دانش و تندرستی، دوره ۱۱، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۵

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

مقاله پژوهشی

بررسی درصد لنفوسیت‌های Th1 در خون محیطی بیماران مبتلابه سندرم هایپر IgE اتوزومال مغلوب

آرزو رحیمی[۱]، زهرا چاووش زاده[۲]، نیما رضایی[۳]، محبوبه منصوری[۲]، دلارا بابایی[۴]، محمد نبوی[۵]، حمید فرجی‌فرد[۶]، امیر آتشی[۷]، مهرداد امیر معینی[۸]، راضیه رضایی[۹]، رضا علی‌محمدی[۱۰]، مهرناز مصداقی[۴*]

۱- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- دانشکده پزشکی- گروه ایمونولوژی- دانشجوی کارشناسی ارشد ایمونولوژی.

۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- بیمارستان کودکان مفید- گروه آلرژی و ایمونولوژی بالینی- دانشیار.

۳- دانشگاه علوم پزشکی تهران- دانشکده پزشکی- گروه ایمونولوژی- دانشیار.

۴- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- بیمارستان کودکان مفید- گروه آلرژی و ایمونولوژی بالینی- استادیار.

۵- دانشگاه علوم پزشکی ایران- بیمارستان رسول اکرم- گروه آلرژی و ایمونولوژی بالینی- دانشیار.

۶- دانشگاه علوم پزشکی تهران- دانشکده پزشکی- گروه ایمونولوژی- دانشجوی دکتری تخصصی ایمونولوژی.

۷- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- مرکز تحقیقات مهندسی بافت و سلول‌های بنیادی- استادیار.

۸- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- بیمارستان کودکان مفید- گروه آلرژی و ایمونولوژی بالینی- دستیار فوق تخصصی.

۹- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- بیمارستان کودکان مفید- دانشجوی دکتری تخصصی میکروبیولوژی.

۱۰- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- دانشکده پزشکی- گروه ایمونولوژی- دانشجوی دکتری تخصصی ایمونولوژی.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۷/۶، **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۵/۱۰/۲۳

چکیده

مقدمه: *سندرم هایپر IgE نقص ایمنی اولیه است که با افزایش استعداد ابتلا به طیف محدودی از عفونت‌های قارچی و باکتریایی به‌خصوص کاندیدا آلبیکنس و استافیلوکوک اورئوس همراه است. بررسی تغییرات زیر گروه‌های لنفوسیت‌ها در بیماران در یافتن پاتوژنز بیماری می‌تواند کمک‌کننده باشد. در این مطالعه درصد لنفوسیت‌های Th1 در بیماران مبتلابه سندرم هایپر IgE اتوزومال مغلوب مورد بررسی قرار گرفت.*

مواد و روش‌ها: *در این مطالعه مورد-شاهدی شش بیمار مبتلابه سندرم هایپر IgE اتوزومال مغلوب و هفت فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل که با گروه بیماران از لحاظ سن و جنس همسان‌سازی شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. پس از خونگیری وریدی، سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی جدا گردیدند و پس از تحریک سلولی و کشت ۱۲ ساعت، درصد سلول‌های Th1 به روش فلوسایتومتری مورد سنجش قرار گرفتند.*

نتایج: *نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که درصد سلول‌های Th1 در بیماران در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است (P=۰/۰۰۸).*

نتیجه‌گیری: *با توجه به نتایج این مطالعه به‌نظر می‌رسد که تغییر درصد زیر گروه‌های لنفوسیت Th1 ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری داشته باشد و کاهش درصد این لنفوسیت‌ها می‌تواند در افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های قارچی و باکتریایی سهیم باشد.*

واژه‌های کلیدی: سندرم هایپر **IgE**، **IFNγ-N**، **Th1**، اتوزومال مغلوب.

***نویسنده مسئول:** تهران- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- بیمارستان کودکان مفید- گروه ایمونولوژی و آلرژی، **تلفن:** ۰۲۱-۲۲۲۲۷۰۳۵، **نمابر:** ۰۲۱۲۲۲۲۷۰۳۵، **Email:** mehrnaz_mesdaghi@yahoo.com

ارجاع: رحیمی آرزو، زهرا چاووش زاده، رضایی نیما، منصوری محبوبه، بابایی دلارا، نبوی محمد، فرجی‌فرد حمید، آتشی امیر، امیرمعینی مهرداد، رضایی راضیه، علی‌محمدی رضا، مصداقی مهرناز. بررسی درصد لنفوسیت‌های Th1 در خون محیطی بیماران مبتلابه سندرم هایپر IgE اتوزومال مغلوب. مجله دانش و تندرستی ۱۳۹۵؛۱۱(۴): ۵۶-۶۲.

مقدمه

سندرم جاب در سال ۱۹۶۶ برای نخستین بار توسط داویز، اسکالر و ویگوود در دو دختر سفید پوست و مو قرمز که به عفونت‌های سینوسی–ریوی راجعه، درماتیت شدید و عفونت‌های راجعه استافیلوکوکی پوستی بدون علایم التهابی (آبسه سرد) دچار بودند، گزارش شد (۱). سندرم فوق، امروزه با عنوان سندرم عفونت راجعه هایپر IgE یا سندرم هایپر IgE (HIES) شناخته می‌شود که از دسته بیماری‌های نقص ایمنی اولیه به‌شمار می‌رود. این بیماری در دو فرم اتوزومال غالب و اتورومال مغلوب دیده می‌شود (۲ و ۳). نوع اتوزومال مغلوب بیماری که با بروز عفونت‌های ویروسی راجعه، ائوزینوفیلی شدید و اختلالات نورولوژیک همراه است و گاهاً موجب مرگ بیمار در سنین کودکی می‌گردد (۴). در این بیماران علایم بالینی و آزمایشگاهی همچون افزایش سطح IgE سرمی، ائوزینوفیلی، عفونت‌های راجعه سینوسی–ریوی، حساسیت غیرطبیعی به عفونت‌های هرپسی، درماتیت کاندیدیایی و آتوپی وجود دارد. در بیماران مبتلابه سندرم هایپر IgE اتوزومال مغلوب میزان شیوع عفونت‌های ویروسی جلدی مانند Molluscum contagiosum، هرپس سیمپلکس و واریسلا نسبت‌به سندرم هایپر اتوزومال غالب IgE بسیار بیشتر است. همچنین میزان بروز بیماری‌های نورولوژیک در آنها بالاست که اشکال آن از فلج صورت تا hemiplegia و در برخی موارد واسکولیت CNS متغیر است. مرگ و میر بالای ناشی از سپسیس مکرر در سنین جوانی در سندرم هایپر IgE اتوزومال مغلوب بیش از سندرم هایپر IgE اتوزومال غالب است (۷–۵)

با مطالعات توالی یابی ژنومی که توسط گریجز و همکاران صورت گرفت، مشخص شد ژن DOCK-8 در این بیماران دچار نقص می‌باشد. این ژن بر روی کروموزوم شماره نه در موقعیت p24 قرار دارد و شامل ۴۷ اگزون با طول ۱۹۰ کیلو باز است (۸). DOCK-8 در انسان‌ها در جفت، ریه، کلیه، پانکراس و با درجات کمتر در مغز، قلب و عضلات ماهیچه‌ای بیان می‌شود (۹). این پروتئین یکی از یازده عضو خانواده DOCK است (۱۰). اعضای این خانواده در تنظیم مهاجرت سلولی، مورفولوژی، چسبندگی، اتصال و رشد ایفای نقش می‌کنند (۹). اختلال در DOCK-8 منجر به اختلال در پاسخ‌های تکثیری CD4+ و CD8+ می‌گردد. از آنجایی که این پروتئین در عملکرد اسکلت سلولی و در نهایت فعال شدن سلول‌های T و تسهیل شکل‌گیری سیناپس ایمونولوژیکی نقش دارد، بنابراین موتاسیون در ژن DOCK-8 موجب اختلال در عملکرد لنفوسیت‌ها و در نهایت بروز بیماری می‌گردد (۱۱ و ۱۲). پاسخ‌های تکثیری به آنتی ژن‌های اختصاصی و پاسخ‌های ضد قارچی و ضد ویروسی در این بیماران دچار نقص هستند اما عملکرد نوتروفیل‌ها و کموتاکسی در بیماران مبتلابه سندرم هایپر IgE اتوزومال مغلوب نرمال است (۹).

لنفوسیت‌های Th1 زیر گروهی از لنفوسیت‌های TCD4+ بوده که قادر به تولید IFN-γ (Interferon gamma) هستند و عوامل رونویسی ضروری برای آنها Tbet می‌باشد. این سلول‌ها در دفاع علیه عوامل درون سلولی از جمله باکتری‌های درون سلولی و نیز عفونت‌های ویروسی نقش مهمی را ایفا می‌کنند (۱۳ و ۱۴)

در مورد نقش این لنفوسیت‌ها در پاتوژنز سندرم هایپر IgE اطلاعات متناقضی وجود دارد، به‌طوری‌که برخی مطالعات، کاهش معنی‌دار این لنفوسیت‌ها و در برخی عدم ارتباط معنی‌دار میان این رده سلولی با پاتوژنز بیماری گزارش شده است.

این مطالعه با هدف مقایسه درصد این لنفوسیت‌ها در خون محیطی بیماران مبتلابه فرم اتوزمال مغلوب بیماری و مقایسه آن با گروه کنترل سالم طراحی و اجرا شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد–شاهدی از شش بیمار مبتلابه سندرم هایپر IgE اتوزومال مغلوب (۳ دختر و ۳ پسر) که طی سال‌های ۹۴ تا ۹۵ به علت تظاهرات و اختلالات ناشی از بیماری به بیمارستان‌های مرجع (بیمارستان مفید، مرکز طبی کودکان تهران و بیمارستان رسول اکرم (ص)) مراجعه کرده بودند، پس از کسب اجازه و پر کردن فرم رضایت‌نامه شخصی، خون‌گیری به‌عمل آمد (کد اخلاقی: IR.SMBU.SM.REC.1394.9). تشخیص بیماری آنها با استفاده از آزمایشات کلینیکی و پاراکلینیکی و نیز تأیید پزشک فوق تخصص آلرژی و ایمونولوژی صورت گرفت. در مورد گروه کنترل نیز هفت فرد سالم (۳ دختر و ۴ پسر) بدون هیچ‌گونه بیماری زمینه‌ای پس از کسب رضایت‌نامه شخصی و کسب اجازه از والدین به‌صورت آگاهانه وارد مطالعه شدند. گروه کنترل به گونه‌ای انتخاب شدند که به لحاظ سن و جنس با گروه بیماران مطابقت داشته باشند. معیارهای ورود به مطالعه، بروز علائم بالینی سندرم از جمله اگزما، آلرژی، سابقه ابتلا به عفونت‌های ریوی و نیز تأیید موتاسیون DOCK-8 در بیماران بود و سابقه ابتلا به دیابت، سرطان، بیماری‌های زمینه‌ای دیگر نیز به‌عنوان معیارهای خروجی در نظر گرفته شد.

از هرکدام از افراد در گروه بیماران و کنترل، در سرنگ‌های هپارینه و استریل، پنج میلی‌لیتر خون گرفته شد و این خون با رعایت شرایط دمایی سریعاً بخش ایمونولوژی بیمارستان مفید کودکان تهران جهت انجام مطالعه منتقل گردید.

برای جداسازی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی، پس از رقیق‌سازی خون محیطی با محیط کشت PRMI، خون رقیق شده بر

روی فایکول ۱/۰۷۷ (Biowest، امریکا) درون لوله فالکون لایه‌گذاری شد و به مدت ۲۰ دقیقه در دور ۲۵۰۰ rpm در دمای ۲۰ درجه سانتریفوژ شدند . لایه حاوی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی جداسازی شدند و پس از دوبار شستشو سلول‌ها مورد شمارش قرار گرفتند. تعداد ۴×۱۰۶ سلول به یک فلاسک منتقل شدند و با محیط کشت کامل (حاوی ۱۰٪ سرم جنین گاو، ۱۰۰ واحد بین المللی در میلی‌لیتر پنی‌سیلین، ۱۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر استرپتومایسین و نیز L–گلوتامین) به حجم ۵ میلی‌لیتر رسانده شد. سپس به مدت ۳ ساعت در انکوباتور انکوبه شدند تا مونوسیت‌ها با چسبیدن به دیواره فلاسک از محیط حذف شوند.

در مرحله بعد محتویات به فلاسک دیگری منتقل گردید و پس از تحریک با محرک‌های سلولی PMA (Phorbol 12-myristate 13-acetate) (Sigma، امریکا) به میزان ۴۰ ng/ml، یونومایسین (Sigma، امریکا) 10^{-5} مولار و نیز افزودن گلژی پلاگ µg/ml ۱ (BD، امریکا) به مدت ۱۲ ساعت در انکوباتور با شرایط دمایی ۳۷ درجه، رطوبت ۹۵٪ و ۵٪ کربن دی اکسید انکوبه گردید (۳۲).

پس از ۱۲ ساعت سلول‌ها برداشت شدند و شستشو داده شدند، سپس با آنتی‌بادی خارج سلولی CD3-PECy5 (BD، امریکا) و ایزوتایپ کنترل IgG1κ-PECy5 (BD، امریکا) مورد رنگ‌آمیزی قرار گرفتند. در مرحله بعد، سلول‌ها با استفاده از کیت Fixation/Permeabilization (BD، امریکا) فیکس و نفوذپذیر شده و توسط آنتی‌بادی‌های دورن سلولی IFN-γ (BD، امریکا) و ایزوتایپ کنترل درون سلولی IgG1κ-PE (BD، امریکا) مورد رنگ‌آمیزی قرار گرفتند و پس از طی انکوباسیون لازم و شستشو با Perm/Wash رقیق شده این سلول‌ها توسط پارافرمالدئید ۲٪ فیکس شده و توسط دستگاه BD FACS Calibur مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج فلوسایتومتری توسط نرم‌افزار Flowjo مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و درصد لنفوسیت‌های Th1 (IFN-γ/CD3+) تعیین گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه شانزده، Graph Pad Prism 6 و نیز نرم‌افزار Flowjo صورت گرفت. به‌منظور بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون Shapiro-Wilk استفاده شد که با توجه به طبیعی‌بودن داده‌ها در گروه‌های مورد مطالعه، از آزمون Independent sample T test استفاده شد. در این مطالعه حدود اطمینان ۹۵٪ و P=۰/۰۵ به مفهوم معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

نتایج

جدول ۱ اطلاعات دموگرافیک بیماران مبتلابه فرم اتوزومال مغلوب سندرم هایپر IgE را نشان می‌دهد.

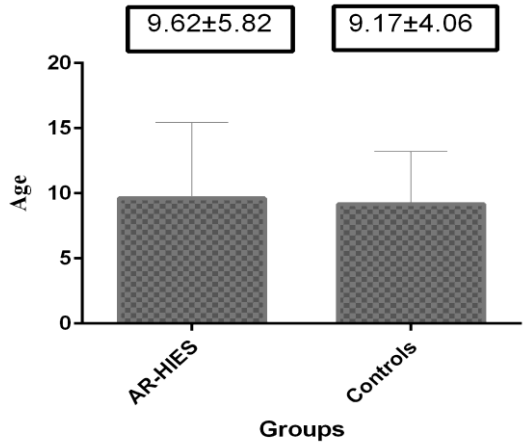
بازه سنی بیماران ۱۹–۳ سال، میانگین و انحراف معیار سنی گروه بیماران، ۹/۶۲±۵/۸۲ و میانگین و انحراف معیار سنی گروه کنترل برابر ۹/۱۷±۴/۰۶ بود. همانگونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، تفاوت معنی‌داری میان سن بیماران در دو گروه بیماران و کنترل مشاهده نمی‌شود (P=۰/۸۹).

مقایسه میانگین و انحراف معیار درصد سلول‌های Th1 در میان گروه بیماران مبتلابه فرم اتوزومال مغلوب سندرم هایپر IGE و گروه کنترل نشان داد که درصد سلول‌های Th1 تولیدکننده IFN-γ در گروه بیماران برابر با ۹/۴۸±۱/۶۱ درصد و در گروه کنترل برابر با ۱۷/۸۳±۶/۱۶ بود که همانگونه که در نمودار ۲ مشاهده می‌شود، درصد این زیر گروه از لنفوسیت‌ها در گروه بیماران نسبت‌به گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داده است.

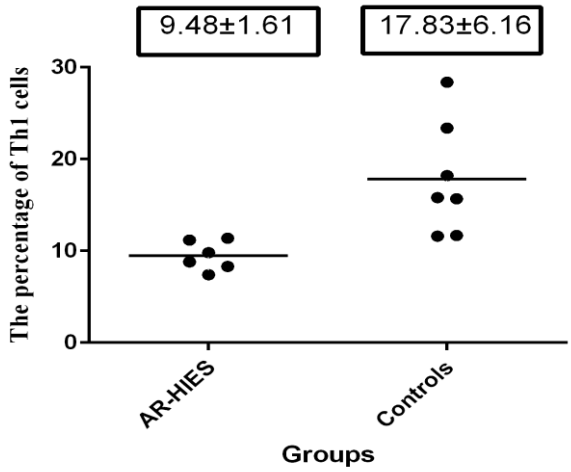
نتایج حاصل از آزمون آماری Independent sample T-test نشان داد که در گروه بیماران مبتلابه سندرم هایپر IgE اتوزومال مغلوب نسبت‌به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری میان درصد لنفوسیت‌های Th1 وجود دارد (P=۰/۰۰۸).

جدول ۱– اطلاعات دموگرافیک بیماران مبتلا به فرم اتوزومال مغلوب سندرم هایپر IgE

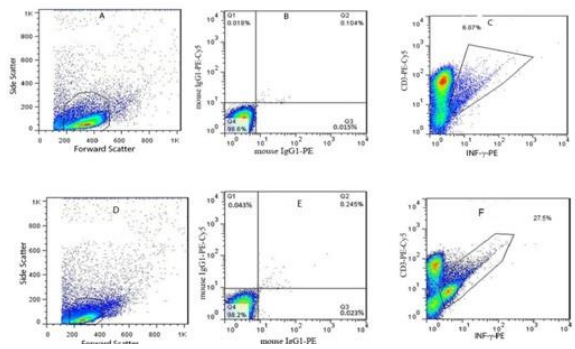
ردیف	سن (سال)	جنس	نوع جهش	عفونت سیستم تنفسی فوقانی	عفونت سیستم تنفسی تحتانی	عفونت‌های قارچی و باکتریایی	آتوپی	ویژگی‌های فکی و استخوانی	عفونت‌های ویروسی
۱	۱۲/۳	مذکر	DOCK8	سینوزیت	پنومونی بیش از ۵ بار	کاندیدا	اگزما	دندان شیری باقی مانده، کام بلند و ویژگی‌های فک و صورت برجسته	CMV
۲	۱۹/۲	مونث	DOCK8	–	–	استاف اورئوس	راش، اگزما	افزایش پهنای بینی	-
۳	۱۰/۳	مذکر	DOCK8	سینوزیت، اوتیت	پنومونی بیش از ۵ بار	کاندیدا، استاف اورئوس	راش ژنرالیزه، اگزما	افزایش پهنای بینی	HSV
۴	۶/۲	مذکر	DOCK8	–	–	استاف اورئوس	آلرژی غذایی، اگزما	افزایش پهنای بینی	-
۵	۷/۵	مونث	DOCK8	اوتیت	پنومونی ۱–۲ بار	کاندیدا	اگزما	-	HSV
۶	۵/۸	مونث	DOCK8	–	–	کاندیدا، استاف اورئوس	راش بدو تولد، اگزما، آلرژی غذایی و دارویی	-	-



نمودار ۱- مقایسه سن بیماران در گروه بیماران و افراد کنترل سالم



نمودار ۲- مقایسه میانگین± انحراف معیار درصد لنفوسیت‌های Th1 در گروه بیماران نسبت‌به گروه کنترل



شکل ۱- نمونه‌ای از بررسی فلوسیتومتری.A: فوروارد به ساید اسکتر در گروه بیماران.:B ایزوتایپ کنترل در گروه بیماران. C: درصد لنفوسیت‌های Th1 در بیماران.D: فوروارد به ساید اسکتر در گروه کنترل. :E ایزوتایپ کنترل‌ها در گروه کنترل. F: درصد لنفوسیت‌های Th1 در گروه کنترل

A: فوروارد به ساید اسکتر در گروه بیماران. B: ایزوتایپ کنترل در گروه بیماران. C: درصد لنفوسیت‌های Th1 در بیماران. D: فوروارد به ساید اسکتر در گروه کنترل. E: ایزوتایپ کنترل‌ها در گروه کنترل. F: درصد لنفوسیت‌های Th1 در گروه کنترل. در گروه بیماران نسبت‌به گروه کنترل کاهش معنی‌دار لنفوسیت‌های Th1 مشاهده شد (۲۷/۵٪ در مقابل ۶/۰۷٪) (P=۰/۰۰۸).

بحث

در این مطالعه به مقایسه درصد لنفوسیت‌های Th1 در خون محیطی بیماران مبتلابه سندرم هایپر IgE نسبت‌به گروه کنترل پرداخته شد و نتایج حاصل از آن نشان داد که در گروه بیماران درصد لنفوسیت‌های Th1 کاهش می‌یابد و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۸).

سندرم هایپر IgE اتوزومال مغلوب، سندرم نقص ایمنی اولیه بوده که در سنین کودکی گاهاً موجب مرگ بیماران مبتلا شده و اختلالاتی همچون افزایش سطح IgE سرمی، ائوزینوفیلی، عفونت‌های راجعه سینوسی-ریوی، حساسیت غیر طبیعی به عفونت‌های هرپسی، درماتیت کاندیدیایی و آتوپی در بیماران مبتلا وجود دارد (۱۵ و ۱۶).

کشور ایران از جمله کشورهایی است که میزان ازدواج‌های فامیلی در آن به نسبت بالا می‌باشد به‌طوری که حدوداً ۳۸/۶٪ ازدواج‌ها در ایران از نوع فامیلی است و این نسبت در میان والدین بیماران مبتلابه نقص ایمنی به ۶۵/۶٪ می‌رسد (۱۷ و ۱۸). بنابراین باتوجه به درصد چشمگیر ازدواج‌های فامیلی و نحوه توارث این بیماری به‌صورت اتوزومال مغلوب، ایران به‌عنوان یکی از کشورهایی شناخته می‌شود که میزان شیوع بیماری‌های نقص ایمنی از جمله سندرم هایپر IgE در آن بالاست.

ائوزینوفیلی از یافته‌های آزمایشگاهی مهم در این فرم از بیماری بوده که نسبت‌به بیماران مبتلابه سندرم هایپر IgE اتوزومال غالب این میزان بالاتر است (۱۹ و ۲۰).

لنفوسیت‌های Th CD4+ سلول‌هایی هستند که برای تنظیم پاسخ‌های ایمنی لازم و ضروری هستند و عملکرد لنفوسیت‌های CTL، B، NK، ماکروفاژها و دندریتیک سل‌ها را تنظیم می‌کنند و متعاقب تحریک TCRهای موجود بر روی سطح آنها و نیز در حضور سیگنال‌های کمک تحریکی مختلف، به سلول‌های اجرایی متنوع و یا سلول‌های تنظیمی خاصی تبدیل می‌شوند که عملکردهای آنها و نیز پروفایل سایتوکاینی هریک منحصر به فرد است (۲۳-۲۱). سلول‌های Th1 با عامل رونویسی Tbet و نیز تولید اینترفرون گاما مشخص می‌شوند (۲۴). این دسته از لنفوسیت‌ها برای فعال‌سازی سلول‌های CTL، ماکروفاژها و نیز حذف پاتوژن‌های درون سلولی ضروری هستند و تمایز آنها به IFN-γ و IL-12 وابسته است (۲۸-۲۵).

براساس نتایج این مطالعه درصد لنفوسیت‌های Th1 با استفاده از تکنیک فلوسایتومتری مورد بررسی قرار گرفت که نتایج حاصل از آن

نشان داد درصد این لنفوسیت‌ها در بیماران مبتلابه سندرم هایپر IgE اتوزومال مغلوب در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری دارد (P<۰/۰۵) که می‌تواند به‌دلیل شیفت پاسخ‌های زیر رده‌های لنفوسیتی به سمت Th2 و تغییر در بالانس Th1/Th2 باشد و نتایج حاصل از این مطالعه با نتایج مطالعات قبلی که توسط نتیا و همکاران با استفاده از تکنیک الایزا صورت گرفت (۲۹) و نیز مطالعه وایلنر و همکاران که توسط تکنیک مشابه، یعنی فلوسایتومتری، صورت گرفت همخوانی دارد (۳۰). علاوه‌بر این، نتایج مطالعه‌ای که توسط بورگس و همکاران صورت گرفت نیز نشان داد که در بیماران مبتلابه سندرم هایپر IgE، تولید IFN-γ در پاسخ به استاف اورئوس دچار نقص است (۳۱)، اما این نتایج با مطالعه بووس و همکاران و نیز کینگ و همکاران مغایرت دارد و در آنها تفاوت معنی‌داری در درصد لنفوسیت‌های Th1 نسبت‌به گروه کنترل مشاهده نشد که دلایل احتمالی این مغایرت، اختلاف در حجم نمونه مورد مطالعه، اختلاف در محرک‌های سلولی مورد استفاده، اختلاف در میزان زمان کشت سلولی و نیز تکنیک مورد استفاده در سنجش لنفوسیتی باشد، که در مطالعه کینگ و همکاران تکنیک مورد استفاده الایزا (ELISA) بود (۱۹ و ۳۳). در نهایت نتایج حاصل از این مطالعه کاهش معنی‌دار درصد لنفوسیت‌های Th1 در گروه بیماران مبتلابه سندرم هایپر IgE اتوزومال مغلوب نسبت‌به گروه کنترل را نشان داد که این عامل می‌تواند نقش مهمی در افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی، قارچی و به‌خصوص افزایش ریسک ابتلا به عفونت‌های ویروسی می‌گردد چرا که لنفوسیت‌های Th1 نقش مهمی در دفاع علیه عفونت‌های ویروسی دارند (۱). بنابراین ممکن است تزریق اینترفرون گاما در این بیماران موجب افزایش تمایز لنفوسیت‌های Th1 و نیز کاهش ریسک ابتلا به عفونت‌های ویروسی گردد.

References

1. Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. Pediatrics 1972;49:59-70.
2. Buckley RH, Becker WG. Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis. Immunol Rev 1978;41:288-314.
3. Hill H, Ochs H, Quie P, Clark R, Pabst H, Klebanoff S, et al. Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent" cold" staphylococcal abscesses. Lancet 1974;304:617-9.
4. Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. Am J Hum Genet 1999;65:735-44. doi:10.1086/302547
5. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper IgE syndromes. Immunol Rev 2005;203:244-50. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00228.x
6. Renner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. J Pediatr 2004;144:93-9. doi: 10.1016/s0022-3476(03)00449-9
7. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections-an autosomal dominant multisystem disorder. N Engl J Med 1999;340:692-702. doi: 10.1056/nejm199903043400904
8. Griggs BL, Ladd S, Saul RA, DuPont BR, Srivastava AK. Dedicator of cytokinesis 8 is disrupted in two patients with mental retardation and developmental disabilities. Genomics 2008;91:195-202. doi: 10.1016/j.ygeno.2007.10.011
9. Ruusala A, Aspenström P. Isolation and characterisation of DOCK8, a member of the DOCK180-related regulators of cell morphology. FEBS Lett 2004;572:159-66. doi: 10.1016/j.febslet.2004.06.095
10. Côté J-F, Vuori K. Identification of an evolutionarily conserved superfamily of DOCK180-related proteins with guanine nucleotide exchange activity. J Cell Sci 2002;115:4901-13.
11. Bouma G, Burns SO, Thrasher AJ. Wiskott-aldrich syndrome: immunodeficiency resulting from defective cell migration and impaired immunostimulatory activation. Immunobiology 2009;214:778-90. doi: 10.1016/j.imbio.2009.06.009
12. Shiow LR, Roadcap DW, Paris K, Watson SR, Grigorova IL, Lebet T, et al. The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse strain and in a patient with severe combined immunodeficiency. Nat Immunol 2008;9:1307-15. doi: 10.1038/ni.1662
13. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annu Rev Immunol 2007;25:821-52. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141557
14. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. Blood 2008;112:1557-69. doi: 10.1182/blood-2008-05-078154
15. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. N Engl J Med 2007;357:1608-19. doi: 10.1056/NEJMoa073687
16. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases: dissectors of the immune system. Immunol Rev 2002;185:206-19.
17. Rezaei N, Pourpak Z, Aghamohammadi A, Farhoudi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Consanguinity in primary immunodeficiency disorders; the report from Iranian primary immunodeficiency registry. Am J Reprod Immunol 2006;56:145-51. doi: 10.1111/j.1600-0897.2006.00409.x
18. Saadat M, Ansari-Lari M, Farhud DD. Short report consanguineous marriage in Iran. Ann Hum Biol 2004;31:263-9. doi: 10.1080/03014460310001652211
19. Boos AC, Hagl B, Schlesinger A, Halm BE, Ballenberger N, Pinarci M, et al. Atopic dermatitis, STAT3-and DOCK8-hyper-IgE syndromes differ in IgE-based sensitization pattern. Allergy 2014;69:943-53. doi: 10.1111/all.12416
20. Freeman AF, Holland SM. NIH Public Access. Pediatr Res 2009;65:32R-37R.
21. Sun JC, Bevan MJ. Defective CD8 T cell memory following acute infection without CD4 T cell help. Science 2003;300:339-42. doi: 10.1126/science.1083317
22. Mitsdoerffer M, Lee Y, Jäger A, Kim H-J, Korn T, Kolls JK, et al. Proinflammatory T helper type 17 cells are effective B-cell helpers. Proc Natl Acad Sci 2010;107:14292-7. doi: 10.1073/pnas.1009234107
23. Sun JC, Williams MA, Bevan MJ. CD4+ T cells are required for the maintenance, not programming, of memory CD8+ T cells after acute infection. Nat Immunol 2004;5:927-33. doi: 10.1038/ni1105
24. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. Immunol Today 1997;18:263-6.
25. McAdam AJ, Pulaski BA, Harkins SS, Hutter EK, Lord EM, Frelinger JG. Synergistic effects of co-expression of the Th1 cytokines il-2 and IFNγ on generation of murine tumor-reactive cytotoxic cells. Int J Cancer 1995;61:628-34. doi: 10.1002/ijc.2910610508
26. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. Cell 2000;100:655-69.

27. Hoag KA, Lipscomb MF, Izzo AA, Street NE. IL-12 and IFN-γ are required for initiating the protective Th1 response to pulmonary cryptococcosis in resistant CB-17 mice. Am J Respir Cell Mol Biol 1997;17:733-9.

28. Kohno K, Kataoka J, Ohtsuki T, Suemoto Y, Okamoto I, Usui M, et al. IFN-gamma-inducing factor (IGIF) is a costimulatory factor on the activation of Th1 but not Th2 cells and exerts its effect independently of IL-12. J Immunol 1997;158:1541-50.

29. Netea MG, Schneeberger PM, De Vries E, Kullberg BJ, Van Der Meer JW, Koolen MI. Th1/Th2 cytokine imbalance in a family with hyper-IgE syndrome. Neth J Med 2002;60:349-53.

30. Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker E-O, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. J Allergy Clin Immunol 2010;125:424-32. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.059

31. Borges WG, Augustine NH, Hill HR. Defective interleukin-12/interferon-γ pathway in patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. J Pediatr 2000;136:176-80.

32. Ling Y, Cypowyj S, Aytekin C, Galicchio M, Camcioglu Y, Nepesov S, et al. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. J Exp Med 2015;212:619-31. doi: 10.1084/jem.20141065

33. King CL, Gallin JI, Malech HL, Abramson SL, Nutman TB. Regulation of immunoglobulin production in hyperimmunoglobulin E recurrent-infection syndrome by interferon gamma. Proc Natl Acad Sci 1989;86:10085-9.

Journal of Knowledge & Health 2017; Vol 11, No 4
Shahroud University of Medical Sciences

DOI: 10.22100/jkh.v11i4.1577
Original Article

Investigating the Percentage of Th1 lymphocytes in Peripheral Blood of Patients with Autosomal Recessive Hyper-IgE Syndrome

Arezou Rahimi (M.Sc.)[1], Zahra Chavoshzadeh (M.D.)[2], Nima Rezaei (M.D., Ph.D.)[3], Mahboubeh Mansouri (M.D.)[2], Delara Babaie (M.D.)[2], Mohammad Nabavi (Ph.D.)[5], Hamid Farajifard (M.Sc.)[3], Amir Atashi (Ph.D.)[4], Mehrdad Amirmoini (M.D.)[2], Razeye Rezaei (M.Sc.)[2], Reza Alimohammadi (M.Sc.)[1], Mehrnaz Mesdaghi (M.D., Ph.D.)[1*]

1- Dept. of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Dept. of Allergy and Clinical Immunology, Mofid Children's Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Dept. of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4- Stem Cell and Tissue Engineering Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Received: 27 September 2016**, Accepted:** 13 December 2016

Abstract:

Introduction: *Hyper-IgE syndrome is a primary immunodeficiency disease, characterized by increased susceptibility to a limited range of fungal and bacterial infections, especially Candida Albicans and Staphylococcus Aureus. The study of different subtypes of lymphocytes would be helpful in understanding of the disease pathogenesis. In this study, the percentage of Th1 lymphocytes in peripheral blood of patients with autosomal recessive hyper-IgE syndrome was investigated.*

Methods: *In this case-control study, six patients with autosomal recessive hyper IgE syndrome and seven healthy controls, which were age and sex matched, were studied. Peripheral blood mononuclear cells were isolated from venous blood. After cell stimulation and culture for 12 hours, the percentage of Th1 cells was evaluated by flow cytometry.*

Results: *The results of this study showed that the percentage of Th1 cells was significantly decreased in patients compared to the control group (P<0.005).*

Conclusion: *The reduction in Th1 lymphocytes may play an important role in the pathogenesis of autosomal recessive hyper-IgE syndrome and their increased susceptibility to bacterial and fungal infections.*

Keywords: Autosomal recessive, hyper-IgE Syndrome, IFN-γ, Th1.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author:** M. Mesdaghi**, Email:** mehrnaz_mesdaghi@yahoo.com*

Citation: Rahimi A, Chavoshzadeh Z, Rezaei N, Mansouri M, Babaie D, Nabavi M, Farajifard H, Atashi A, Amirmoini M, Rezaei R, Alimohammadi R, Mesdaghi M. Investigating the percentage of Th1 lymphocytes in peripheral blood of patients with autosomal recessive hyper-IgE syndrome. Journal of Knowledge & Health 2017;11(4):56-62.