شبكة المعلومات الجامعية

بسم الله الرحمن الرحيم

شبكة المعلومات الجامعية

شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الإلكتروني والميكروفيلم

قسم

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها علي هذه الأقراص المدمجة قد أعدت دون أية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأقراص المدمجة بعيدا عن الغبار

شبكة المعلومات الجامعية

بعض الوثائق الأصلية تالفة

بالرسالة صفحات لم ترد بالأصل

B17887

الدكتورة
هلا سعيد كوريه

دراسة مقارنة لعدم تحمل بروتين حليب البقر وعلاقته بالأرضية التحسسية عند الأطفال

Comparative Study of Cow Milk Protein Intolerance and its Relation to the Allergic Background in Children

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في طب الأطفال

أعد في قسم الأطفال

رئيس القسم
أ. د. عصام أنجق

المشرف
أ. د. مازن حداد

جامعة دمشق. كلية الطب

كلمة شكر

في ختام هذا المسيرة الحافلة بالعمل المتواصل والسعي نحو التقدم في مجال العلم والمعرفة، لا يسعني إلا أن أقدم كلمة شكر وامتنان لكل من ساهم في دعم هذه المسيرة.

وأتقدم بجزيل الشكر والامتنان للأستاذ **الدكتور مازن حداد** على كل ما منحني إياه من علم وجهد في سبيل إتمام هذه الرسالة.

كما أتوجه بالشكر الجزيل إلى كل من الأستاذة **الدكتورة لينا خوري والدكتور خلدون زيادة** على توجيهاتهما ومساهمتهما في إغناء هذا العمل.

وتحية شكر وتقدير لأعضاء الهيئة التدريسية الكرام الذين كان لهم دور في هذه المرحلة الهامة من مسيرتي نحو العلم والمعرفة..

مخطط القسم النظري

مقدمة

تعريف

نسبة الحدوث

العمر والجنس

الامراضية والآليات الامراضية

الأعراض السريرية

التشخيص

الموجودات المخبرية

التبدلات التشريحية المرضية في خزعة الأمعاء

التشخيص التفريقي

المعالجة والمستحضرات الغذائية البديلة

الوقاية

الإنذار

أما التفاعلات غير السمية فتحدث باليات متواسطة بالمناعة (أرجيه) allergy، وآليات غير متواسطة بالمناعة (عدم تحمل) intolerance وهكذا فان CMPI هو تفاعل جانبي للغذاء غير متواسط مناعيا، ناجم عن بروتين حليب البقرويحدث باليات مثل (أعواز مناعية، عيوب امتصاص، تفاعلات دوائية...).

أما CMPA فهو تفاعل متواسط بالمناعة يحدث باليات مناعية متنوعة لها 4 أنماط.

وبما أنه لا يتم غالبا تحديد الآلية المناعية للتفاعل ضد بروتين حليب البقر، كما أنه لا يوجد إجراء تشخيصي يفرق بين CMPA وCMPI، لذلك يشار للتفاعل لبروتين حليب البقر بكليهما.

نسبة الشيوع والحدوث: (5,4)

بناء على المعايير التشخيصية المختلفة، فان نسبة الشيوع المسجلة للحساسية لبروتين حليب البقر تتراوح بين 0,3–7,5٪ وتتضارب المعلومات عن تواتر الإصابة إذا كان لدى الفرد أرضية تحسسيه وراثية، فقد تصل نسبة الشيوع عندئذ حتى 30-47٪.

العمر والجنس: (1,4)

تحدث الإصابة بعدم تحمل بروتين حليب البقر عند الأغلبية العظمى من الرضع خلال ثلاثة أشهر من التعرض لبروتين حليب البقر.

ويمكن أن تصاب أي مجموعة عمرية، لكن معظم المرضى هم دون السنتين من العمر وقد أظهرت دراسة أجريت في مستشفى St.Mari بالمملكة المتحدة عام 2006 أن معظم الإصابة بعدم تحمل بروتين حليب البقر تكون خلال السنة الأولى

وقد لوحظ من خلال الدراسات، أن امتصاصَ الجزيئات الكبيرة للطعام عبر المخاطية المعوية يزداد عند الخدج، والرضع سيئي التغذية، كما أن له علاقة بنوعية المستضد.

وأحد الأسباب لإثارة التحسس قد يكون من خلال نقص الظهارية المصاحب عادة لالتهاب المعدة والأمعاء الحاد، وبالتالي زيادة نفوذية المستضد، وزيادة إنتاج السيتوكينات الـ TNF-α، INF-γ، وتثبيط لـ TGF-β,IL-10.

1 ـ الحاجز المخاطي المعوي غير النوعي (تعديل المستضد): (4,7,8,1)

Nonspecific Gut Mucosal Barrier(Antigen Handling)

إن بروتينات حليب البقر المختلفة تعدل بطرق مختلفة، حيث أن بعضها يبقى بدون تعديل مثل الأليومين المصلي البقري (bovine serum albumin, BSA)، بخلاف بيتا ـ لاكتوغلوبولين (β-lactoglobulin, β-LG) الذي يتم تعديله بسرعة.

وقد أظهرت الاستقصاءات البيولوجية لبنية الغشاء المعوي أن التبدلات، والنضج في الغشاء المخاطي المعوي خلال التطور الباكر بعد مرحلة الوليد قد تساهم بشكل جيد في وظيفة تعديل المستضدات.

2 ـ الحاجز المخاطي المعوي النوعي (الاستجابة المناعية الموضعية الإفرازية): (4,6)

Specific Gut Mucosal Barrier(Local Secretory Immune Response)

إن عناصر GALT قادرة على إحداث استجابة مناعية موضعه، مستقلة عن النظام المناعي الجهازي، وتثار بمنبهات مختلفة مثل، الجزيئات الكبيرة الطعامية، وتحدث الاستجابة بإفراز الغلوبولين المناعي الإفرازي (sIgA) من السطح المخاطي، وهذا الحدث هو البادئ للنظام المناعي المخاطي.

إن الـ IgA المنخفض هو حقا مؤشر للتحسس الأرجي أكثر من الـ IgE المرتفع ويبدو أن تطور استجابة الـ IgA المخاطي ترتبط بازدياد الكثافة المخاطية للخلايا البلازمية المنتجة لـ IgA2، لأن كثافة الخلايا المنتجة لـ IgA1 هي نسبيا مستقرة

إن تحليل التنميط المناعي الخلوي flow cytometry للخلية اللمفاوية داخل الظهارية، والصفيحة الخاصة للأطفال ذوي التحسس لبروتين حليب البقر، لم يظهر ازديادا في الخلايا المنتجة لـ IFN-γ، IL-4، IL-2، لكن نقصانا واضحا في اللمفاويات المنتجة لعامل النمو المحول للبيتوكين المنظم TGF-β (regulatory cytokine transforming growth factor)، والذي يثبط زيادة النفوذية المخاطية المعوية لـ IFN-γ، حيث أن الـ IFN-γ يعاكس الـ TGF-β.

كما يتم تنبيه إنتاج TNF-α (العامل المخرب للورم) في المخاطية بالتحدي الغذائي بالحليب، وليس لذلك علاقة بالاستجابة الملاحظة في الخلايا الثائلة الجائلة عند المصابين، لكنه يعكس مدى تحرر العامل المتخرب للورم من الخلايا البدينة للمخاطية.

وتلاحظ هذه الاستجابة أيضا بالارتباط مع الاستجابات بالـ Th-2 المفعلة في اعتلال الأمعاء والكولون المحرض بالبروتين.

استجابة الخلايا البدينة والحمضات: (6,7,11,18)

Mast Cells And Eosinophil Responses

يلاحظ ازدياد الارتشاح بكل من الحمضات والبدينات، والتي بواسطتهما يتم إنتاج عدد من الوسائط الالتهابية الفعالة وعائيا وعصبيا.

وهذه الخلايا متورطة أيضا في بوء حركية المستضدات، ونواتجها قد تسبب اضطرابا في الوظيفة العصبية المعوية.

بالاستجابة للمؤرجات المبتلعة فان تريبتاز tryptase الخلايا البدينة، والبروتين الكاتيوني cationic protein للحمضات تتحرر لداخل اللمعة وقد تكشف في البراز.

أظهر Chung وزملاؤه أن عدم تحمل بروتين حليب البقر CMPI يرتبط مع زيادة تعبير المخاطية للبروتين الأساسي الكبير major basic protein للحمضات، وفي هذه الدراسة عزيت درجة الضمور الزغابي لدرجة توضع البروتين الأساسي الكبير.

المستقبلات أيضاً في أنواع أخرى من الخلايا تتضمن الوحيدات Monocytes، الخلايا التغصنية Dendritic cells، خلايا لانغرهانس Langerhans cells، العدلات Neutrophils، والحمضاتEosinophils.

وأحد أهم الآليات التي يثير بواسطتها الـ IgE النوعي التظاهرات التحسسية هي من خلال ارتباطه بالمستقبل Fc epsilon R1 الموجود على سطوح الخلايا البدينة والأسسات، وبعد ذلك تحرر هذه الخلايا وسائط بإزالة التحبب، وتنتج وسائط جديدة مثل الهيستامين، اللوكوترين، البروستاغلاندين، تريبتاز، الانترلوكين5، والـ GM-CSF، كما إن هذه الوسائط أيضاً تفعل خلايا التهابية، تحرر بدورها وسائط أكثر والتي تضخم التفاعل الالتهابي الأرجي.

أما المستقبل Fc epsilon R2 فيوجد على سطح اللمفاويات البائية والتائية، البالعات، الوحيدات، خلايا لانغرهانس، الحمضات، والصفيحات.

وهو بروتين سكري وحيد السلسلة، ويتوسط تفعيل السمية الخلوية بالـ IgE بواسطة البالعات، الحمضات، والصفيحات وهكذا يساهم بالحماية عند الإصابة بالطفيليات.

تنظيم تركيب الـ IgE:(1)

وهذه عملية معقدة، وباختصار فان الخلايا البائية تفعل للتمايز من خلال الخلايا المنتجة للـ IgE وذلك بواسطة الـ Th-2، وإن الـ IL-4 يلعب دوراً هاماً في إنتاج وتمايز الـ Th-2 وفي إنتاج الـ IgE من الخلايا البائية كما أن تفاعل الـ IgE مع مستقبلاته الموجودة على سطح الخلايا اللمفاوية والخلايا الأخرى يلعب دوراً في تنظيم مستويات الـ IgE بالمصل.

بروتينات حليب البقر كمستضدات غذائية: (4,7,8)

عندما تقارن بروتينات حليب البقر المعزولة من حيث إثارتها للاستجابة التحسسية، فان البروتين major whey protein، β-لاكتوغلوبولين، بروتين dimaric تأتي بالمرتبة الأولى ثم يأتي الكازئين.

بالوراثة، ويشار للتأهب التحسسي الوراثي، بقابلية الفرد لإحداث استجابة امراضية بارتفاع IgE.

يتم تحديد ذلك من خلال معايرة IgE الدم في دم الحبل السري للولدان فالتراكيز العالية لـ IgE الحبل السري تتناسب مع إنتاج IgE نوعي لاحقاً ومع تطور الأعراض السريرية.

ويمكن أن يحدث التحسس داخل الرحم أيضا، ويكشف من خلال علامات التحسس التأقي المتأخر في الولدان ناقصي وزن الولادة، حيث يحدث عبور مشيمي لكميات قليلة من المؤرجات الطعامية، أو عن طريق تفعيل الأضداد الوالدية النوعية بالمؤرجات الطعامية.

وهنالك عوامل بيئية أخرى تؤثر في تطور التحسس الغذائي مثل اضطرابات الحاجز المخاطي المعدي المعوي بالتهاب المعدة والأمعاء، حيث إن التعرض الانتاني هو بالتأكيد أحد العوامل التي تحاصر الاستجابات المناعية الجديدة للفلورا المعوية، وتساهم في اعتلال الأمعاء والتحسس لبروتين حليب البقر.

الأضداد الطعامية المصلية: (1,4,7)

إن تشكل الأضداد المصلية IgG, IgA, IgM للبروتينات الطعامية هو ظاهرة فيزيولوجية تشير للتعرض، أكثر من التحسس لبروتين الطعام المسؤول. كما كشفت أضداد لـ IgE في مصل الأطفال التأتبيين العرضيين، وغير العرضيين.

وقد تم توثيق هذه الأضداد منذ بداية هذا القرن، حيث ترتفع عيارات الأضداد خلال الأشهر القليلة الأولى من الحياة وتهبط بعد فترة الرضاعة.

ورغم أن لدى العديد من الأطفال أضدادا في المصل لبروتين حليب البقر من نمط الـ IgG، إلا أن عيارات الأضداد تميل لأن تكون أكثر ارتفاعاً في الأطفال المتحسسين لبروتين حليب البقر، وكذلك في التفاعلات التحسسية الفورية

وبواسطة التقنيات المناعية النسيجية الكيماوية، لوحظ أن الأطفال المتحسسين لبروتين حليب البقر لديهم في الصفيحة الخاصة للأمعاء الدقيقة، أعداداً متزايدة من الخلايا الحاوية على الIgE مع ضمور زغابي جزئي، وأعداد متزايدة من اللمفاويات داخل الظهارية.

وقد وجد أن أضداد الـ IgE بعيارات عالية تكون مترافقة مع نتائج ايجابية لاختبارات الوخز الجلدية، وكذلك اختبار التحدي ذو التعمية المزدوجة والمحكم بالدواء الغفل double-blind, placebo-controlled food challenge (dbpcfc). وقد لوحظ ازدياد مستويات الهستامين في المصل بعد التحدي الطعامي، وهنالك دور للوسائط الأخرى مثل البروستاغلانديينات في إحداث تفاعلات التحسس الطعامي، فضلاً عن وجود معقدات مناعية لـ (IgG-IgE) والتي تنشأ موضعياً، وتدور حتى تصل الجلد وقد تكون مسؤولة عن الآفات الجلدية في التحسس لبروتين حليب البقر.

النمط (2) التفاعلات السمية الخلوية (4)

لم يتم إيجاد هذا النمط في التحسس الهضمي.

النمط (3) التفاعلات بالمعقدات المناعية (نمط ارثوس Arthus): (1,4,8)

لوحظ ازدياد موضع للخلايا البلازمية خلال 6 ساعات من اختبار التحدي ويتلوه خلال 24 ساعة من التحدي حدوث وذمة موضعية وتفاعل بطاني، وتسمك بالغشاء القاعدي، وتكاثر الكريات البيض متعددة النوى، وتوضع الـ IgG والمتممة C3 تحت الظهارية في النسيج الضام المتأثر بالتفاعل بالمعقد المناعي.

وقد تم تحديد توضعات في الغشاء القاعدي للأمعاء الدقيقة لمعقدات (ضد جسم مستضد) تحوي ألبومين مصلي بقري وIgG وأحياناً المتممة.

وإن الأعراض السريرية للتحسس الغذائي تتبدل مع تقدم العمر من مرحلة الرضاعة حتى البلوغ، وكذلك تختلف حسب العضو المتأثر فضلا عن أنها تقسم حسب بدئها بعد التحدي إلى:

- تفاعلات فورية، تحدث خلال ساعة من التحدي.
- تفاعلات متوسطة، تحدث خلال 1 ـ 24 ساعة من التحدي.
- وتفاعلات متأخرة، تحدث خلال أكثر من 24 ساعة من التحدي.

فمثلاً الأعراض الهضمية التي تؤدي لاعتلال معوي، سوء امتصاص، وفشل نمو، هي متوسطة أو متأخرة. بينما الأعراض الجلدية، والتنفسية مثل الوذمة الوعائية والتشنج القصبي فهي تفاعلات فورية.

1 ـ التظاهرات المعممة:(4,7,11)

التأق:

لوحظت الصدمة التأقية المحرضة بالغذاء في كل الأعمار، لكنها أكثر شيوعاً في مرحلة الرضاعة، وهنالك تقارير بأن مستبضدات حليب البقر التي توجد في الحليب الوالدي قد تحرض التأق، وغالبا يحدث التأق خلال التحدي.

وإن درجة التفاعلات التأقية قد تتغير من الصدمة المميتة إلى أعراض خفيفة أحياناً يشار إليها (بأجزاء الصدمة) مثل الاندفاعات الشروية، تورم الشفة واللثة، التشنج القصبي والجنجري، ويتخلص معظم المرضى من قابليتهم التأقية مع تقدم العمر.

وهكذا يحظر إجراء اختبار التحدي للأطفال ذوي القابلية التأقية المعروفة للطعام، وإن الاحتياطات المتخذة قبل التحدي (هبارين ـ سوائل)، أو حقن الادرينالين (1000/1) 08 تحت الجلد فوراً بعد التفاعل التأقي ليست فعالة كثيراً في هذه الحالات، كذلك الستيروئيدات، ومضادات الهستامين ليست فعالة بشكل فوري.