الفصل (5)

عوز الغلوبيولينات المناعية الفرعية المكونة للغلوبيولين المناعي غاما

IgG Subclasses Deficiency

الغلوبيولين المناعي الرئيسي في الدم هو الغلوبيولين غاما (ج)، وهو ثاني بروتين جَوال من حيث الغزارة ويحتوي على أضداد وقائية طويلة الأمد تعمل ضد الكثير من الأخماج وسنرمز له في هذا الفصل بالغلوبيولين غاما أو الغلوبيولين (ج)، ويتركب الغلوبيولين غاما من أربعة أنماط مختلفة عن بعضها قليلا تسمى الفئات الفرعية للغلوبيولين غاما، وهي (ج1، ج2، ج3، ج4)، ويُقال بوجود عوز الغلوبيولينات المناعية غاما الفرعية عندما يكون واحد أو أكثر هذه الفئات الفرعية منخفضة بشكل مستمر في حين يكون مقدار الغلوبيولين غاما الكلي طبيعي.

بالرغم من أن هذا العوز قد يُفسر أحيانًا مشاكل المريض مع الأخماج إلا أن عوز الفئة الفرعية هذا هو تشخيص مختلف عليه بشكل كبير، والخبراء لا يتفقون على أهمية نقص أي من الفئات الفرعية للغلوبيولين غاما كمسبب للأخماج المتكررة، والخطأ في تشخيص عوز الفئة الفرعية كمسبب لعوز المناعة المفترض شائع، وعادة يؤدي لاستخدام مديد غير ضروري للمعالجة بالغلوبيولين المناعي، ونضع عوز الفئة الفرعية بالاعتبار فقط في ظروف خاصة سيتم مناقشتها في هذا الفصل.

تعريف عوز الغلوبيولينات الفرعية

تسمى الأضداد بالغلوبيولينات المناعية، هناك خمسة فئات من الغلوبيولينات المناعية (ج، آ م، د، ي)، ومعظم الأضداد في الدم وفي السائل المحيط بالأنسجة وخلايا الجسم هي الغلوبيولين المناعي غاما، وتتكون هذه من أربع فئات فرعية، وهي (ج1، ج2، ج3، ج4) المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة لفئة أو فئتين فرعيتين من الغلوبيولين المناعي غاما، وعيار طبيعي من الغلوبيولين المناعي غاما الكلي يقال إن لديهم عوز انتقائي لفئة فرعية من الغلوبيولين المناعي غاما.

في حين تحتوى الفئات الفرعية من الغلوبيولين المناعي غاما على أضداد لمكونات العديد من الأمراض المسببة بالجراثيم والفيروسات، فإن كل فئة فرعية لديها وظيفة مختلفة قليلاً في حماية الجسم من الأخماج، مثال عليه الفئات الفرعية (ج1 وج3) هي ضد البروتينات مثل الذيفان المنتج بواسطة جراثيم الدفتيريا الكزاز بالإضافة إلى الأضداد المضادة للبروتينات الفيروسية. على العكس فإن أضداد الفئة الفرعية (ج2) هي مضادة لعديد السكريد (مركب سكري) التي تغلف جراثيم أمراض معينة (مثل المكورات العقدية الرئوية والمستدمية النزلية)، ونسبة الغلوبيولين المناعي غاما في الدم يكون بالشكل التالي: ج1(70-60 %) و ج2 (20 -30 %) وج3 (8-5%) و ج 4(3-1 %)، تختلف كميات الفئة الفرعية للغلوبيولين المناعي غاما حسب العمر.

يصل ج1 و ج3 إلى مستوياته الطبيعية عند البالغين بعمر (7-5) سنوات بينما ترتفع مستويات (ج2 و ج4) ببطء أكبر وتصل لمستوياتها عند البالغين بعمر 10 سنوات، وقدرة الأطفال الصغار على تكوين أضداد (ج2) ضد عديد السكريد المغلفة للجراثيم تتطور ببطء بالمقارنة مع القدرة على تكوين أضداد ضد البروتينات.

عوز الفئة الفرعية للغلوبيولين المناعي غاما تصيب الفئات الفرعية الغلوبيولين المناعي غاما فقط مع مستويات طبيعية لكل من الغلوبيولين المناعي غاما الكلي والغلوبيولين المناعي (م) والمكونات الأخرى للجهاز المناعي. هذا العوز قد يصيب فئة فرعية واحدة فقط أو فئتين فرعيتين مثل (ج2 و ج)4، وأكثرها شيوعًا أعواز الفئات الفرعية هي عوز (ج2 و ج4) ونظرًا أن ج1 يشكل 60% من مستوى الغلوبيولين المناعي غاما الكلي فإن عوز (ج1) يسبب انخفاض من مستوى الغلوبيولين المناعي غاما الكلي إلى درجة أقل من المستوى الطبيعي مسببًا عوز الغلوبيولين غاما.

يوجد (ج4) بمستويات منخفضة جداً عند الأطفال بعمر أصغر من 10 سنوات وبالتالي لا يشخص عوزه قبل عمر 10 سنوات، إن (ج4) قد يكون بمستويات غير قابلة للقياس في مصل الكثير من البالغين الطبيعيين وهكذا فإن انخفاض ج4 هو دليل غير كاف على عوز الأضداد ولا يتطلب إعطاء الغلوبيولينات المناعية التعويضية.

كل المرضى بعوز الغلوبيولينات الفرعية يتطلبون المزيد من الاستقراءات الواسعة النطاق بما في ذلك قياس الاستجابة للتطعيمات ضد الجراثيم ويشترط أن تكون ناقصة من أجل تشخيص نقص الغلوبيولينات الفرعية والتي ستتطلب عندها العلاج بتعويض الغلوبيولينات المناعية. قد يترافق عوز الغلوبيولينات الفرعية مع اضطرابات مناعية أخرى، والنمط الشائع هو ترافق عوز (ج4 وج2) مع عوز الغلوبيولين المناعي (آ) كما أن نقص الغلوبيولينات الفرعية هي جزء مهم في أمراض نقص مناعة أخرى مثال داء ويسكوت ألدريتش ومتلازمة توسع الشعريات.

تترافق عوز الغلوبيولينات الفرعية أحيانا مع استجابة ضعيفة أو جزئية ناقصة لعديد السكريد في جرثومة المكورات الرئوية وخاصة الاستجابة من نمط ج2 وبالتوافق مع (ج4) أو من دونها، ووجد حديثا ترافق ارتفاع مستوى (ج4) مع عدد من الأمراض الالتهابية مثل بعض أنواع التهاب البنكرياس ولكن من غير الواضح سبب هذا الارتفاع حتى الآن، وقد يكون القليل من المرضى بعوز الفئة الفرعية مشابهين جدًا للمرضى بأعواز الغلوبيولين المناعي الشديد، ونادرًا ما يكون لدى مرضى عوز الفئة الفرعية نوبات متكررة من التهاب سحايا جرثومي أو أخماج في مجرى الدم (تجرثم الدم).

تشخيص عوز الغلوبيولينات الفرعية

لا يوصى عادة بقياس مستويات الفئة الفرعية للغلوبيولين المناعي غاما كجزء من تقييم المناعة المتواسطة بالأضداد عند مرضى الأخماج الشديدة أو المتكررة، ويضيف تقييم الفئات الفرعية للغلوبيولين المناعي غاما تكلفة إضافية على المريض كما أنه ليس موثوقًا دائمًا، ولذلك فإن كل النتائج غير السليمة يحتاج لتكرارها مرة على الأقل في عينة دم منفصله، وعند قياس مستوى الفئات الفرعية يجب قياس كل الفئات الفرعية الأربع مع بعضها بعضًا في وقت واحد.

من الجدير بالذكر أن مستويات الفئة الفرعية للغلوبيولين المناعي غاما تختلف زيادة أو نقصانًا مع الوقت، والمستويات الطبيعية المستخدمة في المختبرات تختلف من مختبر لآخر أيضًا، والمستوى الطبيعي أو القيم عادة يتم تقديرها من حساب القيم الموجودة عند 95% من الأشخاص السليمين بعمر معين، ولسوء الحظ ينسى بعض الأطباء والمرضى أنه عند استخدامهم لهذه القيم أن 2.5% من الأشخاص الطبيعيين ستكون القيم لديهم أقل من القيم الطبيعية، وأن2.5 % من الأشخاص الطبيعيين سيكون لديهم قيم أعلى من تلك القيم(يرجى مراجعة فصل التحاليل المختبرية).

ومن ثم فإن قيم الاختبار التي ستقع تحت المعدل الطبيعي قد لا تعني بالضرورة قيم منخفضة وغير سوية خاصة إذا كانت القيم أقل بقليل من المستوى المحدد بأنه طبيعي، وتشخيص وجود عوز الفئة الفرعية للغلوبيولين المناعي غاما يتطلب إعادة تقييم خلال مدة أشهر قبل القول أن المريض لديه نقص مناعة حقيقي، ويجب تفسيره بحذر آخذين في الاعتبار الحالة السريرية بالإضافة إلى قدرة الشخص على إنتاج أضداد خاصة كاستجابة للتطعيمات واللقاحات الجرثومية.

يمكن التوصية بقياس الفئات الفرعية للغلوبيولين المناعي غاما بوجود اضطرابات غير سوية مرافقة لأخماج متكررة، وهذه الظروف تشمل:
مرض عوز الغلوبيولين المناعي (آ) مع أخماج متكررة لتقرير إذا كان هناك عوز الفئات الفرعية (ج2 وج4).

- مرضى ويسكوت ألدريتش ورنح توسع الشعيرات في بدء حدوث الأخماج المتكررة.
- مرضى عوز الأضداد النوعية مع غلوبيولينات مناعية كاملة طبيعية.
- استطباب آخر لقياس الغلوبيولينات الفرعية أن يكون إثباتًا لتشخيص سابق لعوز الفئة الفرعية عُمل في مختبر آخر أو عيادة أو مستشفى آخر.

وراثة عوز الغلوبيولينات الفرعية

ليس من الواضح نمط الوراثة المسؤول عن أعواز الفئة الفرعية للغلوبيولين المناعي غاما، وقد يصاب كل من الذكور والإناث، وأحيانا قد نجد شخصين من أسرة واحدة مصابين بعوز الفئة الفرعية هذه، وفي بعض العائلات وجد عوز الفئة الفرعية في بعض أفراد العائلة وأشخاص آخرين في العائلة نفسها كانوا مصابين بعوز الغلوبيولين المناعي (آ) أو عوز المناعة المتنوع الشائع، وكشفت الدراسات الجينية وجود حذف جزئي للجين في القليل من المرضى بعوز الفئة الفرعية للغلوبيولين المناعي غاما.

معالجة عوز الغلوبيولينات الفرعية

الأخماج المزمنة أو المتكررة للأذنين والجيوب والرئتين تحتاج لمعالجة شاملة لمنع التلف الدائم الذي قد ينتهي بفقد السمع أو مرض رئوي مزمن. من المهم أيضًا تشجيع المرضى بمتابعة النشاطات الطبيعية للحياة اليومية مثل المدرسة أو العمل، تشمل دعامة المعالجة الاستخدام المناسب للمضادات الحيوية لمعالجة ومنع الأخماج. نمط وشدة الخمج تقرر نمط المضاد الحيوي المستخدم ومدة المعالجة، ويمكن أيضًا إعطاء تمنيع إضافي باستخدام لقاحات المكورات الرئوية لتعزيز المناعة.

العلاج بالغلوبيولينات المناعية هو خيار لمرضى لديهم أعراض وينتخب الذين لديهم عوز مستمر في الفئة الفرعية للغلوبيولين المناعي غاما مع استجابة ضعيفة لتطعيمات عديد السكريد أو الذين يفشلون في المعالجة الوقائية بالمضادات.

يحتاج القرار ببدء المعالجة بالغلوبيولين المناعي إلى مناقشته بحذر مع مقدم الخدمة الصحية حيث إن معظم شركات التأمين سيطلبون وثائق داعمة، وكثير من شركات التأمين ستطلب إثباتات أن المعالجات المحافظة قد فشلت بالإضافة إلى الدراسات المخبرية التي تظهر مستويات منخفضة من الفئات الفرعية ونقص الاستجابة الضدية للتطعيمات الجرثومية.

وهذا قد يشمل أيضًا نتيجة الزرع للخمج الجرثومي والدراسات بالأشعة السينية المتوافقة مع الخمج الفعال إضافة إلى التوثيق بأن المعالجة بالمضادات قد فشلت في السيطرة على الأخماج، بما أن الكثير من الأطفال الصغار يتعافون من أعواز الفئة الفرعية للغلوبيولين المناعي غاما مع تقدمهم السن فإنه من المهم إعادة تقييم المريض كلما كبر لتقرير فيما إذا كان عوز الفئة الفرعية مازال موجودًا، وإعادة التقييم تتطلب إيقاف المعالجة بالغلوبيولينات المناعية (عادة في أشهر الصيف حيث يكون تواتر الأخماج أقل) ثم تتبعها على الأقل (4-6) أشهر من المراقبة قبل إعادة اختبار مستويات الغلوبيولين المناعي.

إذا شفي عوز الفئة الفرعية عندها لا حاجة للمعالجة بالغلوبيولينات المناعية أما إذا عادت الأخماج مرة أخرى، عندها يمكن إعطاء المعالجة بالغلوبيولين المناعي غاما، عوز الفئة الفرعية يكون أقل احتمالا للشفاء العفوي عند المراهقين والبالغين.

المرضى بأخماج متكررة وإعواز الفئة الفرعية الشديدة مع أضداد مضادة لعديد السكريد طبيعية المقدار يعالجون باستخدام الوقاية المناسبة بالتطعيم والمعالجة بالمضادات الحيويه والتفكير في إعطاء الغلوبيولينات المناعية غاما في حال فشلت المعالجات الأخرى لكن بعض شركات التأمين قد لا تغطى تكاليف الغلوبيولينات المناعية في هذه الحالات والتكلفة تصل عادة لعدة ألاف من الدولارات سنويًا.

التوقعات لمرضى عوز الغلوبيولينات الفرعية

القصة الطبيعية والسير المرضي للمرضى بعوز الفئة الفرعية ليست مفهومه بشكل تام، ولكن النهاية بشكل عام جيدة، ويبدو أن العديد من الأطفال يتعافون من عوزهم كلما كبروا في العمر، وهؤلاء المرضى الذين لديهم عوز معند فاستخدام المضادات وفي ظروف معينة استخدام المعالجة بالغلوبيولينات قد تمنع الأخماج الخطيرة والاختلاطات مثل تأذي وظيفة الرئة،فقد السمع وأذية الأجهزة والأعضاء الأخرى.

أظهرت الدراسات الحديثة أن العديد من الأطفال بعوز الفئة الفرعية في مرحلة الطفولة المبكرة (أصغر من 5 سنوات) يطورون مستويات فئة فرعية طبيعية وقدرة على إنتاج أضداد ضد لقاحات عديد السكريد كلما كبروا في العمر، ولكن عوز الفئة الفرعية هذا قد يستمر عند بعض الأطفال إلى سن البلوغ، وفي بعض الأحيان قد يتطور عوز الفئة فرعية انتقائي قد يتطور إلى عوز أضداد أكثر خطورة مثل نقص المناعة المتنوع الشائع، وفي هذا الوقت ليس من الممكن تحديد المرضى الذين يكون لديهم عوز فئة فرعية عابر، والمرضى الذين قد يطورون لاحقًا عوز مناعة هام، ولهذه الأسباب فإن إعادة التقييم المنتظم لمستوى الغلوبيولين المناعي ووظيفته بالإضافة إلى مستويات الفئة الفرعية ضروري.