الفصل (٩)

نقص المناعة المشتركة الشديد ونقص المناعة المشتركة

Severe Combined Immune Deficiency and Combined Immune Deficiency

عوز المناعة المشتركة الشديد (SCID) وتقرأ سكيد، هو عوز مناعة أولي خلقي قاتل كامن يوجد فيه اجتماع لغياب الخلايا التائية ووظيفتها ووظيفة الخلايا اللمفاوية البائية وهناك على الأقل 13 خلل جيني مختلف يمكنها ان تسبب المرض.هذه العيوب تؤدي إلى تأهب شديد لأخماج خطيره جداً، تعتبر سكيد بشكل عام أكثر أشكال أعواز المناعة الأولية خطورة، لحسن الحظ المعالجات الفعالة مثل زراعة الخلايا الجذعية (زراعة النخاع) متوفرة ويمكنها شفاء هذا الاضطراب. المستقبل واعد بتوفر المعالجة الجينية لأنماط متعددة من عوز المناعة المشتركة الشديد.

تعريف عوز المناعة المشتركة الشديد:

إن عوز المناعة المشتركة الشديد هو متلازمة نادرة قاتلة كامنة لها اسباب جينية متنوعة، فيها اجتماع لغياب وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية والبائية (وفي الكثير من الحالات أيضًا الخلايا القاتلة بطبيعتها NK). الموجودات المخبرية تختلف عند هؤلاء المرضى حسب اختلاف الأسباب الجينية والأنماط الوراثية.

عوز السلسلة غاما في مُستَقبِلات الخلية التائية وهي المسماة بعوز المناعه المشترك الشديد المرتبط بالصبغي إكس (X-SCID):

هي أشيع نمط لعوز المناعة المشتركة الشديد، يصيب حوالي 45% من كل حالات عوز المناعة المشتركة الشديد ويحدث بسبب طفرة في جين موجود على الكروموزوم X الذي يُشَفِّر ويُرمِّز السلسلة المشتركة بين مستقبل عامل نمو الخلية التائية ومستقبلات عامل النمو الأخرى، هذا العنصر يعرف بالسلسلة غاما C للسلسلة غاما الشائعة، الطفرات في هذا الجين ينتج عنها تعداد منخفض جداً للخلايا اللمفاوية التائية والخلايا اللمفاوية القاتلة بطبيعتها لكن تعداد الخلايا اللمفاوية البائية مرتفع، ويسمى بالنمط الظاهري سلبية (غياب) الخلايا التائية والخلايا القاتلة بطبيعتها وبقاء الخلايا البائية (ت سلبي، ب إيجابي) بالرغم من العدد المرتفع للخلايا اللمفاوية البائية إلا أن وظيفتها معدومة وذلك يعود إلى أن مستقبلات عوامل النمو على سطح الخلايا البائية غير سوية. (يرجى مراجعة فصل الجهاز المناعي ونقص المناعة الأولي).

هذا العوز يورث بصفه مرتبطة بالكروموزوم X متنحيه (يرجى مراجعة فصل الوراثة) الذكور فقط هم من لديهم هذا النمط من عوز المناعة المشتركة الشديد لكن الإناث يمكنهن حمل الجين ولديهن فرصة 1 لكل 2 (50%) لتوريثه لكل ابن وأيضًا فرصة 1 لكل 2 لتوريث حالة الحامل لكل بنت.

عوز ادينوزين دي اميناز Adenosine Deaminase Deficiency:

نوع آخر من عوز المناعة المشتركة الشديد ينجم عن طفرة في الجين المرمز لإنتاج أنزيم يسمى أدينوزين دي اميناز (ADA). ان أنزيم الأدينوزين دي اميناز أساسي للوظيفة الاستقلابية للعديد من خلايا الجسم وخاصة الخلايا التائية. إن غياب هذا الأنزيم يؤدي لتراكم مواد استقلابية سامة داخل الخلايا اللمفاوية مما يسبب موت الخلايا. إن عوز أنزيم الأدينوزين دي اميناز هو ثاني أكثر اشيع سبب لعوز المناعة المشتركة الشديد فهو سبب حوالي 15% من مجمل حالات عوز المناعة المشتركة الشديد.

الأطفال حديثي الولادة المصابون بهذا النمط من عوز المناعة المشتركة الشديد لديهم تعداد اللمفاويات الكلي هو الأكثر إنخفاضاً مقارنة مع باقي أنواع عوز المناعة المشتركة الشديد حيث ان تعداد اللمفاويات التائية والبائية والقاتلة بطبيعتها تكون كلها منخفضة جداً، هذا النمط من عوز المناعة المشتركة الشديد يورث بصفة جسدية متنحية مقهورة (يرجى مراجعة فصل الوراثة).

يمكن إصابة كلا من الأولاد والبنات، إن عوز أنزيم الأدينوزين دي اميناز يسبب أيضًا مشاكل عصبيه مثل الإعاقة المعرفية، الإعاقة العينية والسمعية وانخفاض توتر العضلات واضطرابات حركية. لا تشفى المشاكل العصبية بشكل كامل بعد زراعة نقي العظام.

عوز السلسلة ألفا في مُستَقبِل الآنترلوكين رقم 7 Deficiency of the Alpha Chain of the IL 7 Receptor:

نمط آخر من عوز المناعة المشتركة الشديد ناجم عن طفرات في الجين الذي يشفر ويرمز مستقبل مكون مستقبلات عامل نمو آخر وهو مستقبل السلسلة ألفا للإنترلوكين 7. عند اجراء اختبار الخلايا القاتلة الطبيعية والبائية والتائية عند الرضع المصابين بهذه الأعراض تجد أنهم لديهم خلايا بائية وخلايا قاتلة بطبيعتها NK ولكن لا يوجد لديهم خلايا تائية. بالرغم من أن الخلايا البائية موجودة وعددها طفيف إلا أنها لا تعمل بسبب عدم وجود خلايا تائية. عوز مُستَقبِل الآنترلوكين 7 (R-IL7) هو ثالث أشيع سبب لعوز المناعة المشتركة الشديد ويشكل حوالي 11% من حالات عوز المناعة المشتركة الشديد يورث بصفة جسدية متنحية (يرجى مراجعة فصل الوراثة في هذا الكتاب) وهو يصيب كلا الجنسين.

عوز جانوس كيناز
Deficiency of Janus Kinase 3 (JK 3):

هو نمط أخر لعوز المناعة المشتركة الشديد ينجم عن طفرة في الجين المشفر والمرمز لإنزيم يوجد في الخلايا اللمفاوية يسمى جانوس كيناز 3 (Jak3) هذا الإنزيم ضروري لوظيفة السلسلة غاما C المذكورة سابقاً. هكذا عندما يجرى تعداد اللمفاويات التائية والبائية والقاتلة بطبيعتها فالرضع المصابون بهذا المرض يبدون مشابهين لأولئك المصابين بعوز السلسلة غاما الشائعة (عوز المناعة المشتركة الشديد المرتبط بالصبغي الجنسي X) ويكون لديهم غياب بالخلايا التائية والخلايا القاتلة بطبيعتها مع تواجد الخلايا البائية (T-، B+، NK-) ولأن هذا الشكل من عوز المناعة المشتركة الشديد يورث كصفه جسديه مقهورة فإنه يصيب كلا من الأولاد والبنات (يرجى مراجعة فصل الوراثة من هذا الكتاب). ان عوز إنزيم جانوس كيناز 3 يشكل 10% من حالات عوز المناعة المشتركة الشديد.

عوز سلاسل كتلة التمايز الخلوية 3 (CD 3):

ثلاثة أنماط أخرى من عوز المناعة المشتركة الشديد تنجم عن طفرات في الجينات التي تكون مركب آخر من المستقبلات على سطح الخلايا اللمفاوية التائية وهو مركب مستقبل الخلية التائية أو ما تسمى بكتلة التمايز الخلوية 3 (CD3)، هذه الطفرات في الجينات هي المسببة لعوز المناعة المشتركة الشديد ينجم عنها عوز في السلاسل ثيتا أو دلتا أو إبسيلون المتداخلة في تركيب كتلة التمايز الخلوية 3 (CD3)، هذه الأعواز تورث بصفه جسديه مقهورة.

عوز كتلة التمايز الخلوية 45 (CD 45):

هو نمط آخر من عوز المناعة المشتركة الشديد، يحدث بسبب طفرات في الجين الذي يشفر ويرمز كتلة التمايز الخلوية 45 إلـCD45 وهو بروتين يوجد على سطح كل الخلايا البيضاء وهو ضروري لوظيفة الخلية التائية، هذا العوز يورث بصفه جسديه مقهورة.

مسببات أخرى لعوز المناعة المشتركة الشديد:

خمسة أنماط أخرى من عوز المناعة المشتركة الشديد وفيها يعرف العامل الجزيئي المسبب، وهي بسبب طفرات في الجينات المشفرة والمرمز للبروتينات الضرورية لإعادة ربط وتفعيل مستقبلات التعرف المناعية على الخلايا اللمفاوية البائية والتائية، وهي عوز جينات:

- جينات إعادة الربط والتفعيل 1 و 2
"Recombines activating genes 1&2"

في بعض الاحيان تسبب طفرات هذه الجينات متلازمة "أومن"

- عوز جينة الآريتماز Artemis
- وعوز جينة السيرنوس وعوز جينة الليغاز 4

الرضع المصابين بهذه الأنماط من عوز المناعة المشتركة الشديد لديهم نقص في الخلايا اللمفاوية البائية والتائية ولكن يوجد لديهم خلايا لمفاوية قاتلة بطبيعتها وهذا يعني لديهم نمط ظاهري (T- B- NK+) هذه الاعواز تورث بصفه جسديه متنحية (راجع قسم الوراثة).

أخيراً على الارجح هناك طفرات أخرى مسببه لعوز المناعة المشتركة الشديد لم يتم كشفها حتى الآن.

أعواز مناعية مشتركة أقل شدة
Less severe combined immunodeficiency:

هناك مجموعة أخرى من الاضطرابات الجينية النادرة تصيب الجهاز المناعي وينجم عنها مزيج من الاعواز المناعية، وعادة لا تصل إلى مستوى من الشدة السريرية التي قد تضمهم تحت الاعواز المناعية المشتركة الشديدة، للأسف رغم هذا التمييز للمرض فانه ليس من السهل تحديد الآنذار لكل طفل على حده.

يصبح هذا التمييز هاماً عند مقارنة المخاطر النسبية الكامنة مع الفوائد الكامنة لاستراتيجية علاجيه معينه، لحسن

الحظ ان معدل نجاح زراعة الخلايا الجذعية (زراعة النخاع العظمي) خاصة للمرضى بدون أخ أو أخت متبرع متطابق الـ HLA قد تحسن خلال السنوات القليلة الماضية إلى درجة أن هذه المعالجة أصبحت مقبولة أكثر عند الاشخاص المصابين بالمرض الاخف. في التالي قائمة بعدد من هذه الاضطرابات المناعية المشتركة الأقل شدة (وللعلم فهناك متلازمات أخرى مؤهله لضمها إلى عوز المناعة المشترك ولم يتم ذكرها) تشمل هذه الاضطرابات: متلازمة الخلية اللمفاوية العارية (عوز المستضد النسيجي من الصنف الثاني) عوز البيورين نيكليوزيد فوسفوريلاز (PNP) وعوز زاب70 وعوز كتلة التمايز الخلوية 25 (CD25) ومتلازمة نقص تصنع الشعر والغضروف وعوز الكورونين وعوز المستضد النسيجي من الصنف الأول. أحياناً الطفل الذي لديه نقص مناعة مشترك سريري يوجد لديه طفرة جينية في الأنزيم المسؤول عن إعادة ربط وتفعيل الجينات (ذكرت سابقاً تحت الاسباب الأخرى لعوز المناعة المشتركة الشديد) والتي يتوقع ان ينجم عنها عوز المناعة المشتركة الشديد، لكن ليس لدى المرضى الشكل السريري المتوقع لعوز المناعة المشتركة الشديد وهذه الحالة تسمى السكيد المتسرب.

التظاهرة السريرية لعوز المناعة المشتركة الشديد:

المرض الأكثر شيوعاً عند مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد هو الخمج الشديد، هذه الأخماج ليست نفس الأخماج التي يصاب بها الطفل الطبيعي، الأخماج عند مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد قد تكون اخطر بكثير وحتى مهدده للحياة، وقد تشمل ذات الرئة، التهاب السحايا وأخماج مجرى الدم. إن استعمال المضادات الحيوية حتى في الأخماج البسيطة غيرت من نمط تظاهر عوز المناعة المشتركة الشديد إلى درجة ان الطبيب الذي يعاين المريض يجب أن يكون مؤشر الشك عالي لديه ليتمكن من كشف هذا المرض. الأطفال المصابون بعوز المناعة المشتركة الشديد قد يتطور لديهم أخماج مسببه بالميكروبات أو اللقاحات والتي هي عادة غير مؤذيه عند الأطفال ذوي المناعة الطبيعية. من بين الأخماج الأكثر خطورة متعضي يسمى المكيسة الرئوية من نوع جيروفيسي "Pneumocystis Jiroveci" والذي يستطيع التسبب بذات رئة مميتة بسرعة (PCP) اذا لم تشخص وتعالج فورياً. متعضي آخر خطير هو فيروس جدري الماء (الحماق)، بالرغم من أن جدري الماء مزعج ويسبب الكثير من عدم الراحة عند الأطفال السليمين فإن تأثيرها عادة محدود بالجلد والأغشية المخاطية ويتراجع المرض في عدة أيام، أما عند مريض عوز المناعة المشتركة الشديد قد يكون جدري الماء قاتلاً لأنه لا يتراجع وقد يستمر ويتطور ليسبب خمج في الرئتين، الكبد، والدماغ. الحمه المضخمة للخلايا (CMV) والتي تقريباً يحملها كل الناس داخل غددهم اللعابية قد تسبب ذات رئة مميته عند مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد، الفيروسات الأخرى الخطيرة على مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد تشمل: فيروس عقبولة الشفه (الحلأ البسيط)، الفيروس الغدي، نظير الأنفلونزا، حمة الابشتاين بار (EBV)، (فيروس وحيدات النواة الخمجي)، فيروس التهاب النخاع السنجابي (شلل الأطفال)، فيروس الحصبة، وفيروس روتا.

بما أن لقاحات جدري الماء، الحصبة، النكاف، الحصبة الألمانية و فيروس روتا هي لقاحات تحوي فيروسات حيه فإن الأطفال بعوز المناعة المشتركة الشديد يكتسبون الأخماج من هذه اللقاحات إذا حُقنُوا بها، إذا عرف أن شخصاً ما في الأسرة مصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد في الماضي أو حالياً فيجب عدم إعطاء هذه اللقاحات للأطفال الجدد المولودين من هذه العائلة حتى يتم التأكد من أن الرضيع الجديد غير مصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد. هذا يشكل مشكلة خاصة مع لقاح فيروس الروتا والذي يعطى روتينياً عندما يكون الطفل بعمر 6-8 اسابيع لأن الطفل المصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد لم يتم تشخيصه في هذا الوقت بعد، ما لم يكن المرض قد اكتشف بالاختبارات الماسحة للولدان (الرضع)، لاحظ ان اختبارات المسح للكشف المبكر لمرض عوز المناعة المشتركة الشديد عند الولدان ليست شاملة لكل الولايات في الولايات المتحدة الأمريكية على الرغم من ازدياد عدد الولايات التي تقوم باختبارات المسح (راجع فصل المسح عند الولدان "Newborn Screening").

قد يكون من الصعب جداً معالجة الأخماج الفطرية عند مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد، على سبيل المثال الأخماج الفطرية بالمبيضات في الفم (السلاق) شائعة في غالبية الأطفال لكنها عادة تختفي عفوياً أو بإعطاء دواء فموي بسيط، على العكس عند الأطفال بعوز المناعة المشتركة الشديد لا يشفى السلاق عفوياً. عند إعطاء الأدوية المضادة للفطور، قد

يتحسن السلاق ولكنه لا يشفى نهائياً فبمجرد إيقاف الدواء يعود المرض مرة أخرى، منطقة الحفاظ هو المكان الذي قد تحدث فيه أخماج المبيضات أيضاً. أحياناً تحدث ذات الرئة بالمبيضات، خراجات، خمج المري، أو حتى التهاب السحايا. من المشاكل الشائعة عند هؤلاء المرضى الإسهال الثابت، وينتج عنه فشل نمو أو سوء امتصاص. الإسهال قد تسببه نفس الجراثيم أو الفيروسات أو الطفيليات التي تصيب الأطفال الطبيعيين لكن في حالة المرضى المصابين بعوز المناعة المشتركة الشديد يصعب التخلص من المتعضي متى ما بدأ. عادة في مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد تكون وظيفة الامعاء ضعيفة حتى في غياب الخمج، قد يصاب الجلد أيضًا عند الأطفال بهذا العوز، فقد يصاب بشكل مزمن بنفس الفطور (المبيضات) التي تسبب السلاق، المرضى بعوز المناعة المشتركة الشديد قد يكون لديهم أيضًا الطفح الذي قد يشخص بشكل خاطئ على إنه أكزيما لكنه حقيقة يسببه تفاعل الخلايا التائية للأم (التي دخلت الدوران قبل الولادة) ضد أنسجة الطفل. هذا الارتكاس يسمى داء الطعم ضد المضيف (Graft-Versus-Host-Disease "GVHD")، أحياناً يتطور عدد قليل من الخلايا التائية في الرضيع نفسه وهذه الخلايا التائية مصدرها الطفل نفسه وتهاجم السبيل المعوي المعدي (مسببة إسهال) والجلد مسببة طفح مشابه للأكزيما وهذا يسمى متلازمة "أومن" "Women's syndrome".

تشخيص عوز المناعة المشتركة الشديد SCID:

يشتبه في عوز المناعة المشتركة الشديد عادة عند أطفال لديهم المظاهر السريرية التي ناقشناها سابقاً، لكن في بعض الاحيان كان هناك مسبقاً طفل مصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد في الأسرة وهذه القصة العائلية الإيجابية أدت إلى إجراء مسح تشخيصي لعوز المناعة المشتركة الشديد قبل أن يتطور أي عرض عند الطفل التالي. في بعض الولايات يجرى مسح للكشف المبكر عن عوز المناعة المشتركة الشديد عند كل الولدان عبر اختبار مسح روتيني للولدان. أحد أسهل الطرق لتشخيص هذه الحالة هو تعداد كريات الدم اللمفاوية في الدوران عند الطفل أو تعدادها في دم الحبل السري وهذا يتم بواسطة اختبار تعداد الدم الكامل وتعداد الكريات البيضاء يدوياً وذلك بتعداد نسبة كل نوع مختلف من كريات الدم البيضاء والذي منه يمكن لمقدم العناية الصحية قياس عدد الخلايا اللمفاوية الكلي في الدم، يوجد عادة أكثر من 4000 خليه لمفاوية لكل ملي متر مكعب في دم الرضيع الطبيعي في الاشهر القليلة الأولي من الحياة و 70% منها هي خلايا لمفاوية تائية، بما أن الرضع بعوز المناعة المشتركة الشديد ليس لديهم خلايا تائية، يكون عدد خلايا اللمفاوية لديهم أقل بكثير من هذا العدد عادة، متوسط عدد الخلايا اللمفاوية للمرضى بكل أنواع عوز المناعة المشتركة الشديد هو 1500 خليه لمفاوية لكل ملي متر مكعب، إذا وجد تعداد لمفاويات منخفض يجب اثبات هذا بإعادة الاختبار مرة أخرى، اذا كان التعداد لازال منخفضاً عندها نجري اختبار التعداد للخلايا التائية بذاتها، كذلك اختبار قياس وظيفة الخلية التائية، وهذه الاختبارات يجب القيام بها بسرعه لإثبات أو نفي التشخيص.

الأنواع المختلفة من الخلايا اللمفاوية يمكن تمييزها وتعدادها، هذه الطريقة تحدد عدد الخلايا اللمفاوية التائية الكلي والخلايا التائية الجديدة التي لديها واسمات تدل على انها صنعت داخل تيموس الطفل والخلايا اللمفاوية التائية المساعدة والخلايا اللمفاوية التائية القاتلة والخلايا اللمفاوية البائية والخلايا اللمفاوية القاتلة بطبيعتها كلها يمكن تعدادها.

بما ان هناك حالات أخرى قد ينجم عنها أعداد أقل من الطبيعي لذلك أكثر الاختبارات أهمية هي تلك التي تقيس وظيفة الخلية التائية وهي أكثر الاختبارات جزماً لفحص وظيفة الخلايا التائية، يتم وضع لمفاويات الدم داخل أنابيب زرع ومعالجتها بمحرضات مختلفة ثم حضنها لعدة أيام. الخلايا اللمفاوية التائية الطبيعية ترتكس لهذه المحرضات بالانقسام الخلوي على عكس الخلايا اللمفاوية لمرضى عوز المناعة المشتركة الشديد لا يرتكسون لهذه المحرضات. إن مستويات الغلوبيولينات المناعية عادة منخفضة جداً عند هؤلاء المرضى، حيث أن كل أنواع الغلوبيولين المناعي منخفضة غالبًا لكن ليس دائماً. بما أن الغلوبيولين المناعي ج تعبر من الأم إلى دم الجنين عبر المشيمة فهي عادة توجد في دم الولدان والرضع الصغار تقريباً بمستويات طبيعية، هكذا قد لا تجد نقص الغلوبيولين المناعي ج عند أطفال عوز المناعة المشتركة الشديد حتى يتم طرح الغلوبيولين المناعي ج المنتقل من الأم وهذا قد يحتاج لعدة أشهر، يمكن وضع تشخيص عوز المناعة المشتركة الشديد قبل الولادة إذا كان هناك رضيع مصاب

سابقاً في الأسرة وإذا تم كشف الخلل الجيني، فإنه يمكن وضع التشخيص خلال الحمول التالية بالاختبار الجزيئي للخلايا المأخوذة من الزغابات المشيمية للأم "CVS" أو من عينة من بزل السائل الامنيوسي في الرحم حيث يتم أخذ كمية قليلة من السائل الامنيوسي الذي يحوي خلايا جنينية من داخل جوف الرحم. وحتى إذا لم يتم كشف الاضطراب الجزيئي في العائلة، هناك اختبارات يمكنها نفي بعض الاضطرابات المعينة، على سبيل المثال عوز انزيم الأدينوزين دي امیناز يمكن إثباته أو نفيه بتحليل الأنزيم على الزغابات المشيمية أو الخلايا الأمنيوسية. إذا كان هناك وثائق تدل على أن النمط في عوز المناعة المشتركة الشديد هو موروث بصفه مرتبطة بالكروموزوم X متنحي والجنين أنثى فهي لن تصاب. في غالبية الحالات، فإن الأفضل هو إجراء التشخيص عند الولادة على دم الحبل السري (إلا عندما يكون أنهاء الحمل هو الخيار فيما إذا كان الجنين مصاباً) وذلك بدراسة الخلايا اللمفاوية الموجودة فيها. حيث أن هناك بعض الخطورة على الجنين من الإجراءات السابقة الذكر (خزعة الزغابات المشيمية للأم) أو عندما يؤخذ الدم من الجنين داخل الرحم لدراسة الخلايا اللمفاوية عنده.

التشخيص المبكر قبل أصابة الرضيع بالخمج مهم جداً لأن زرع نقي العظام في الاشهر الثلاثة الأولي من العمر لديه نسبة نجاح تصل إلى 94%. الحقيقة فإن مسح الولدان لكشف عوز المناعة المشتركة الشديد المبكر بعد الولادة ممكن بسبب التطور العلمي الحديث. أن ما يقارب نصف الأولاد المولودين في الولايات المتحدة الأمريكية الآن يتم مسحهم لعوز المناعة المشتركة الشديد، إذا أمتد المسح الروتيني للرضع إلى كل الولايات الأمريكية فان كل رضيع مصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد يمكن تشخيصه خلال أيام من الولادة تقريباً، عندها يمكن البدء بالبحث عن متبرع، ومعظم هؤلاء الأطفال لا يحتاجون للمعالجة الكيماوية قبل الزراعة وسيكونون قادرين على الخضوع لزراعة الخلايا الجذعية (زراعة نخاع العظم) أو المعالجة الجينية خلال الاشهر الثلاثة الأولي بعد الولادة، وبالتالي لديهم الفرصة الأعلى لإعطاء نتائج ناجحة.

وراثة عوز المناعة المشتركة الشديد:

كل أنواع عوز المناعة المشتركة الشديد هي بسبب خلل جيني، هذا الخلل يمكن وراثته من الوالدين أو قد ينجم عن طفرات جديده تحدث عند الرضيع المصاب. كما يلاحظ أن الخلل يمكن توريثه إما كصفه مرتبطة بالكروموزوم الجنسي X (حيث يورث الجين من الأم) أو بنمط وراثه جسدي متنحي حيث يحمل كلا الوالدين الجينات المعيبة و تشاهد في العديد من حالات المرض (يرجى مراجعة فصل الوراثة).

على والدي الأطفال المصابين بعوز المناعة المشتركة الشديد أن يجروا استشاره جينيه وراثيه مع طبيب جينات ووراثه حتى يتعرفوا على نسبة الخطر في الحمول المستقبلية وبالتالي يمكنهم أخذ قرار الحمل من عدمه مستقبلاً. يُفضل التأكيد على انه لا يوجد قرار صحيح و قرار خاطئ عن الحصول على أطفال مستقبلاً، يجب أخذ القرار على ضوء العوامل الخاصة المتداخلة في تركيبة العائلة وفلسفة الوالدين في الحياة وخلفيتهما ومعتقداتهما الدينية ودرجة أدراكهم لهذا المرض على حياتهما وحياة كل أفراد العائلة، هناك عدد كبير من العوامل التي تختلف من عائلة إلى أخرى.

المعالجة العامة لعوز المناعة المشتركة الشديد:

الأطفال المصابون بهذه الحالة المهددة للحياة يحتاجون لكل الدعم والحب الذي يمكن للوالدين تقديمه، يحتاج الوالدين لكل المصادر التي تعلمهم كيفية التعامل مع القلق والكرب المتوافق مع هذه المشكلة، يجب أن يكون لديهما أساليب تَكَيُّف مفيدة وواضحة ومجموعات دعم. ضغوط الوقت والمتطلبات للوالدين الذين يعتنون بمريض عوز المناعة المشتركة الشديد قد تكون كبيره، إذا كان هنالك أخوه عندها يجب أن يتذكر الوالدين أنهم بحاجة لمشاركة الحب والرعاية معهم أيضًا وعدم اختصارها على الطفل المصاب، الوالدين أيضًا بحاجه لبعض القدرة للحفاظ على علاقتهما مع بعضهما البعض، إذا كان الكرب الناجم عن مرض الطفل والمعالجة يدمر العائلة فإن المعالجة الناجحة للمريض هي نجاة للعائلة. بالإضافة للعناية الطبية فالمرضى والعائلات يحتاجون لدعم ورعاية نفسية واجتماعية.

حتى حدوث معالجة جازمة مثل زرع الخلايا الجذعية (النخاع العظمي)، يحتاج الطفل المصاب إلى العزل الطبي عن الأطفال خارج العائلة خاصة من الأطفال الصغار جداً. إذا كان هناك أخوه في الحضانة ودور الرعاية اليومية أو المدارس فإن إمكانية إحضار الأمراض الخمجية إلى المنزل تمثل الخطر الأكبر.

على الوالدين أن ينبهوا المسؤولين في المدرسة لهذا الخطر حتى يأخذوا احتياطاتهم خاصة إذا وجد مرض جدري الماء في المدرسة.

إذا كان الأخوة قد تم تلقيحهم أو أصيبوا مسبقاً بجدري الماء عندها لا يوجد خطر، أما إذا كان الأخوة بتماس مع طفل مصاب و لم يلقحوا أو لم يصابوا سابقاً بجدري الماء فعندها يجب عليهم أن يعيشوا في منزل آخر خلال فترة حضانة المرض (11-21 يوم). أمثله على التماس القريب للأخوة هو الجلوس على نفس طاولة القراءة، الأكل معاً أو اللعب مع طفل يظهر لديه طفح جدري الماء في أي وقت خلال 72 ساعه من التعرض أو اللعب معه/معها.

إذا كان الأخوة قد ظهر لديهم جدري الماء في المنزل فهم يُعرِّضون المريض للإصابة بجدري الماء عندها يجب اعطاء المعالجة بالغلوبيولين المناعي المضاد لجدري الماء أو الغلوبيولينات المناعية فوراً، وفي حال ظهر جدري الماء عند الرضيع المصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد فيجب عندها اعطاء الرضيع اسيكلوفير وريدي في المستشفى لمدة 5-7 أيام.

عادة يجب عدم أخذ الطفل المصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد إلى الأماكن العامة (مثل حضانة ودور العناية اليومية للأطفال، مكاتب الاطباء....الخ) حيث يمكن أن يتعرضوا لغيرهم من الأطفال الصغار الذين قد يكونون حاملين للعوامل الخمجية، يجب أن يكون الاتصال بالأقارب محدوداً أيضًا خاصة أولئك الذين لديهم أطفال صغار، ليس من الضروري اتخاذ إجراءات العزل الموسعة ولا لبس الأقنعة ولا ارتداء ثياب العزل في المنزل لكن من المهم والضروري غسيل اليدين بشكل متكرر. بالرغم من عدم فائدة الحميات الخاصة إلا أن التغذية هامة جداً، في بعض الحالات لا يستطيع الطفل المصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد امتصاص الطعام بشكل طبيعي والذي بدوره قد يؤدي إلى ضعف تغذية. كنتيجة لذلك وفي بعض الأحيان قد يحتاج الطفل إلى تغذية وريدية مستمرة للحفاظ على مستوى التغذية الطبيعية، الأطفال المرضى بشكل عام لديهم شهية ضعيفة وبالتالي قد يكون من غير الممكن حصولهم على تغذية بالشكل الموافق للأطفال الآخرين (يرجى مراجعة فصل العناية العامة).

الوفاة بسبب الإصابة بخمج بالمتكيس الرئوية الجيروفيسيس (PCJ) وهو متعضي منتشر ونادرًا ما يسبب أخماج عند الاشخاص الطبيعيين ولكن ذات الرئة الناجمة عنه شائعة الحدوث عند مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد، يمكن منع حدوث ذات رئة بهذا المتعضي بواسطة المعالجة الوقائية باستخدام تريميثوبريم سلفا ميثوكسازول، كل الرضع المرضى بعوز المناعة المشتركة الشديد يجب أن يستلموا هذه المعالجة الوقائية إلى أن يتم تصحيح الخلل في خلاياهم التائية.

لقاحات الفيروسات الحية ونقل الصفيحات أو الدم غير المشعين خطيرة:

إذا شككت أنت أو الطبيب أن طفلك لديه عوز مناعة خطير يجب أن لا تسمح للقاحات (التطعيمات) التالية بأن تُعطى لطفلك: فيروس روتا، جدري الماء، النكاف، الحصبة الألمانية، الحصبة، اللقاح الحي لشلل الأطفال، والسل المسمى الـ BCG وذلك إلى أن يتم تقييم حالة المناعة، كما ذكرنا سابقاً، يجب أن لا يتلقى أخوة المريض لقاح فيروس الروتا عادة. لا يوجد مشكلة في تلقي أخوة المريض للقاحات الفيروسية الحية الأخرى، أن الاستثناء لهذا قد يكون لقاح جدري الماء Varicella حيث أنه إذا طور الأخوة طفح مع فقاعات فإن جدري الماء قد ينتقل إلى الطفل المصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد، إذا أحتاج طفلك المصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد إلى نقل صفيحات أو نقل دم يجب تشعيعهما لقتل الخلايا اللمفاوية التائية في الدم المنقول والتي قد تهاجم الرضيع ويجب أن يكون اختباره سلبي لفيروس الحمة المضخمة للخلايا لمنع الخمج المحتمل بهذا الفيروس، ويجب أن لا يحوي كريات دم بيضاء لمنع التداخل المحتمل مع زرع نقي العظام مستقبلاً.

المعالجة الخاصة لعوز المناعة المشتركة الشديد:

المعالجة بالغلوبيولين المناعي تعطى لكل الرضع بعوز المناعة المشتركة الشديد بالرغم من أن المعالجة بالغلوبيولين المناعي لن تستعيد الوظيفة الناقصة للخلايا التائية لكنها تحل محل الأضداد المفقودة الناتجة عن خلل عمل وظيفة الخلايا البائية. يمكن عند المرضى بعوز المناعة المشتركة الشديد المسبب عن عوز أنزيم الأدينوزين دي ايميناز العلاج بإعطاء الأنزيم الناقص والمعالجة البديلة بشكل مُعَدَّل والمأخوذ من البقر ويسمى PEG-ADA فقد تم استخدامه مع بعض النجاح وبما أن إعادة تشكيل الجهاز المناعي بالدواء البديل PEG-ADA ليس بنفس جودة زراعة النخاع العظمي فهو لا يحقق الشفاء الدائم، ويتطلب حقنتان عضليتان أسبوعياً طوال حياة الطفل. لا ينصح بالعلاج المتزامن (في وقت واحد) للـ PEG-ADA مع زراعة النقي أو العلاج الجيني، فإذا ما كان لدى المريض الفرصة لزرع نقي عظمي أو العلاج الجيني فيجب إيقاف الـ PEG-ADA لعدة أيام قبل هذه العلاجات فالدواء قد يتداخل مع كل من تقبل الجسم للنخاع العظمي الجديد ويتداخل كذلك مع الخلايا المصححة جينياً مما يُفشلهما، العلاج الأنجع والأنجح لعوز المناعة المشتركة الشديد هو ترميم المناعة بواسطة زراعة الخلايا الجذعية، أفضل ما يجري زراعة الخلايا الجذعية لعوز المناعة المشتركة الشديد في المراكز الطبية التي لديها خبره مع عوز المناعة المشتركة الشديد، وحيث هناك طبيب أطفال مختص بالمناعة يعتني بالزراعة. يمكن الحصول على الخلايا الجذعية من نقي العظام أو الدم المحيطي أو الحبل السري من متبرع قريب أو غير قريب للمريض، في الحالة الأخيرة يجب أن يطابق النمط النسيجي للمريض والمتبرع. المتبرع المثالي لرضيع مصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد هو أخ أو أخت طبيعي متطابق في نمط الـ HLA.

تطورت التقنيات في العقود الثلاثة الأخيرة مما سمح بنجاح جيد للمعطي غير القريب المطابق وحتى المعطي القريب نصف مطابق (مثل الأم والأب). أجريت عدة مئات من زراعة النقي للرضع المرضى بعوز المناعة المشتركة الشديد خلال الـ 30 سنة الماضية مع معدل بقاء على قيد الحياة وصل إلى 60-70% وكانت النتائج أفضل إذا كان المعطي أخ أو أخت مطابق (نسبة النجاح أكبر من 85%) وإذا تمت الزراعة بعد الولادة بقليل أو بعمر أقل من 3,5 شهر من الحياة (النجاح أكثر من 96٪ حتى لو كان نصف مطابق) تم استعمال نقي العظام أو دم الحبل السري المطابق لـ HLA المريض من معطي غير قريب أيضًا وتمت العملية بنجاح، وقد وجد أن الترميم المناعي بعد هذه الأنماط من الزراعة عادة ما تكون أفضل من الزراعة من أحد الوالدين (نصف مطابق)، يبدوا أنه لا ميزه إضافية لزرع الخلايا الجذعية للنقي داخل الرحم بالمقارنة مع الزرع المجرى بعد الولادة مباشرة، في الزرع داخل الرحم لن تكون الأم قادره على أن تكون هي المعطي لأن ذلك يتطلب تخديراً لقطف خلايا نقي العظام لأن تخدير الأم سيكون فيه بعض الخطر على الجنين. بالإضافة إلى الخطر الكامن على الأم والجنين فلا توجد طريقة لكشف داء الطعم ضد المضيف (GVHD) عند الرضع الذين خضعوا لزراعة النقي داخل الرحم. أخيراً نمط آخر من المعالجة التي اكتشفت في العقدين الاخيرين هو المعالجة الجينية. استخدمت المعالجة الجينية بنجاح. في المرضى المصابين بعوز المناعة المشتركة الشديد لكل من المرتبط بالكروموزوم X وأنزيم الأدينوزين دي ايميناز، الأبحاث الطبية العلاجية في هذا المجال لازالت قائمة. لا يمكن عمل المعالجة الجينية مالم يكن الخلل الجيني معروفاً، ومن هنا تأتي أهمية وضع التشخيص الجزيئي الجيني لعوز المناعة المشتركة الشديد.

التوقعات للمرضى بعوز المناعة المشتركة الشديد:

يعتبر عوز المناعة المشتركة الشديد بشكل عام المرض الأكثر خطورة من الأعواز المناعية الأولية. بدون زرع ناجح للخلايا الجذعية (نقي العظام) أو المعالجة بإعطاء الأنزيم الناقص أو المعالجة الجينية، فالمريض في خطر دائم لحدوث أخماج شديدة وقاتلة. بالزرع الناجح يتم استبدال الجهاز المناعي المعطوب للمريض بجهاز مناعي طبيعي واكتساب وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية الطبيعية. عادة هناك إصلاح للخلل في الخلايا البائية وبالتالي يستطيع الرضيع الذي أجري له الزرع صناعة الغلوبيولينات المناعية الخاصة به ولا يحتاج للمعالجة بإعطاء الغلوبيولين المناعي، ولكنها ليست هي الحال دائماً. أول زراعة نقي تم إجرائها لمرضى عوز المناعة المشتركة الشديد أجريت عام 1968 والمريض حي ومعافى حتى الآن.