الفصل (11)

متلازمات فرط الغلوبيولين المناعي م و تسمى متلازمات فرط IgM متلازمة (HIGM)

Hyper IgM Syndrome

إن المرضى بمتلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م عرضه لأخماج شديدة ومتكررة، وفي بعض أنواع المتلازمة تحدث أخماج انتهازية أي الأخماج التي لا تصيب ذوي المناعة الطبيعية ويلاحظ أيضًا زيادة خطر الإصابة بالسرطان. يتميز المرضى بانخفاض مستوى الغلوبيولين المناعي ج في الدم ومستوى طبيعي أو مرتفع من الغلوبيولين المناعي م عدد من العيوب الجينية المختلفة يمكنها التسبب في متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م، أكثر الأنماط شيوعا هو الموروث بصفه مرتبطة بالكروموزوم X غالبية الأشكال الأخرى تورث بصفة جسدية متنحية، وهكذا فإنها يمكن أن تصيب الجنسين الذكور والإناث.

تعريف متلازمات فرط الغلوبيولين المناعي م

المرضى المصابون بمتلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م ليس لديهم القدرة على التحول من إنتاج الأضداد من نمط الغلوبيولين المناعي م إلى أضداد من نمط الغلوبيولين المناعي ج أو آ أو ي وبالتالي المرضى بهذا المرض لديهم مستويات منخفضة من الغلوبيولين المناعي ج و آ لكن مستوى طبيعي أو مرتفع من الغلوبيولين المناعي م في دماءهم.

هذه الأنواع المختلفة من الأضداد تشكل وظائف مختلفة وكلها مهمة لمقاتلة الأخماج. بشكل طبيعي، يمكن للخلايا اللمفاوية البائية ان تنتج أضداد الغلوبيولين المناعي م لكنها تحتاج للمساعدة من الخلايا اللمفاوية التائية حتى تتمكن من التحول من الغلوبيولين المناعي م إلى ي،آ، ج تنتج متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م من عيوب جينية مختلفة كلها تصيب هذا التفاعل بين الخلايا اللمفاوية البائية والتائية. اشيع شكل للمتلازمة تنتج عن عيب أو نقص في البروتين الموجود على سطح الخلايا اللمفاوية التائية المفعلة، البروتين المصاب يسمى «المركب الرابط لـ CD40 أو CD40ligand لأنها ترتبط ببروتين على الخلايا اللمفاوية البائية يسمى بـ CD40، المركب الرابط للـ CD40 يصنعه جين موجود على الكروموزوم الجنسي X. هكذا فإن عوز المناعة الأولية هذا يورث كصفة مرتبطة بالكروموزوم X متنحيه. وكنتيجة لعوز المركب الرابط للـ CD40 تصبح الخلايا اللمفاوية التائية عند المرضى المصابين بفرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X (XHIGM) غير قادرة على اصدار امر للخلايا اللمفاوية البائية بأن تتحول من إنتاج الغلوبيولين المناعي م إلى إنتاج الغلوبيولينات المناعيه: ي، آ، ج. ان المركب الرابط للـ CD40 هام للوظائف الأخرى التي تقوم بها الخلايا اللمفاوية التائية بالتالي المرضى المصابون بمتلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X لديهم خلل في المناعة الخلوية، وبالتالي هم مؤهلين لكل أنواع الأخماج خاصة الأخماج الانتهازية وبعض أنواع السرطان. الأنواع الأخرى لمتلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م تورث بصفه جسديه متنحيه HIGM ولوحظت عند كلا من الأولاد الذكور والإناث. (راجع فصل الوراثة). احدى هذه الأنواع تنجم عن خلل في CD40 وهو مماثل سريريا لفرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X (المرض الذي فيه خلل المركب الرابط للـ CD40) الأنواع الأخرى الجسدية المتنحية لمتلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م تنتج عن خلل في الجينات المشاركة في مسار اشارات الـ CD40 واختصاراتها (UNG، AID). وظيفة هذه الجينات محددة فقط بتحويل الأضداد من م إلى ي، آ، ج وبالتالي فإن الوظائف الأخرى للخلايا اللمفاوية التائية للمركب الرابط للـ CD40 غير مصابه ومحافظ عليها، وهؤلاء المرضى هم أقل عرضه للإصابة بالأخماج الانتهازية أوالسرطان. أخيرا خلل في جين آخر مرتبط بالكروموزوم X وهو نيمو NEMO الضروري لتفعيل جزئ الإشارات المسمى NF-KB، تم تحديدها كشكل من أشكال فرط الغلوبيولين المناعي م المترافقة بحاله جلديه تسمى بخلل تنسج الأديم الظاهر هؤلاء المرضى لديهم عوز مناعة مع شعر متناثر (خفة أشعار) وأسنان مخروطية مع اضطرابات أخرى. يتفعّل NF-KB بواسطة CD40 وهو ضروري لمسار الإشارات الخلوية وينتج عنها تحول الأضداد من IgM إلى غيرها. يتفعّل الـ NF-KB بطرق إشارات أخرى وهي هامة لمقاتلة الأخماج، ولهذا فإن هؤلاء الأولاد الذكور المصابين لديهم استعداد لأخماج خطيرة مختلفة.

التظاهرة السريرية لمتلازمات فرط الغلوبيولين المناعي م

معظم المرضى يطورون أعراض سريرية خلال السنة الأولى أوالثانية من العمر، أشيع مشكلة في كل أنواع المتلازمة هو زيادة الأهبة والإستعداد للخمج وتشمل تكرر أخماج السبيل التنفسي العلوي والسفلي، أشيع العوامل الخمجيه الهامة هي الجراثيم ولكن الأمراض الفيروسية هي أكثر تواترا و شدة مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين. عند المرضى بفرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X وفرط الغلوبيولين المناعي م الجسدي المتنحي بسبب خلل في CD40، يمكن أيضًا لمتعضيات أخرى مختلفه أن تسبب أخماج خطيرة، مثال: ذات الرئة بالمتكيسة الرئوية الكارينيه جيروفيسي PJP Pneumonia cystic Jiroveci pneumonia وهو خمج انتهازي شائع نسبيا خلال السنة الأولى من الحياة، ووجودها قد يكون الدليل الأول على أن الطفل مصاب بمتلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م. يمكن للفيروسات مثل الحمه المضخمه للخلايا CMV والفطريات مثل المستخفية CryptoCocus يمكنها أن تسبب أخماج رئوية. المشاكل المعوية المعديه، أشيعها الإسهال وسوء الإمتصاص وهذه تحدث بشكل شائع أيضًا عند فرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X وعند فرط الغلوبيولين المناعي م بـ CD40 المتنحي. إحدى

الكائنات الحيه الدقيقة المهمه المسببة لأمراض معوية معديه في فرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X هو خفية الأبواغ Cryptosporidium إن الخمج بخفية الأبواغ قد يسبب التهاب الأقنية الصفرأوية التصلبي في الكبد وهو مرض شديد وقاتل عادة. تقريبا نصف المرضى بـ فرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X أو عوز CD 40 يتطور لديهم نقص العدلات (التعداد المنخفض لخلايا كريات الدم البيضاء الحبيبية) إما بشكل عابر أو مستمر، إن سبب نقص العدلات مجهول بالرغم من أن معظم المرضى يستجيبون للمعالجة بالعامل المحرض لمستعمرات خلايا الكريات البيض المعتدله G-CSF، يترافق نقص العدلات الشديد مع تقرحات فمويه،التهاب وتقرحات المستقيم وأخماج الجلد.

اضطرابات المناعة الذاتيه قد تحدث أيضًا عند مرضى متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X وخلل CD40، تظاهراتها قد تشمل التهاب مفاصل مزمن،إنخفاض تعداد الصفيحات فقر دم انحلالي، نقص نشاط الدرق (قصور الغده الدرقية) والمرض الكلوي. أخيراً خطر السرطان، خاصة سرطان الكبد يزداد عند مرضى فرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X وعوز CD40، القليل من مرضى متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م تطور لديهم السرطان الغدي العصبي المترقي بسرعة "rapidly progressing neuroendcrine carcinoma". يشاهد تضخم الغدد اللمفاوية والطحال كثيراً عند مرضى النمط الجسدي المتنحي من متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م الناجم عن خلل في AID،UNG. وكنتيجة لذلك نجد لدى المرضى عادة ضخامة لوزات ونواميات قد تسبب الشخير وانقطاع النفس الآنسدادى المؤقت أثناء النوم.

تشخيص متلازمات فرط الغلوبيولين المناعي م

يجب التفكير في فرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X عند كل ولد ذكر يحدث لديه أخماج تنفسية متكررة شديدة أو خمج إنتهازي والذي يكون لديه غياب أو إنخفاض مستوى الغلوبيولين المناعي ج وفيه مستوى الغلوبيولين المناعي م طبيعي أو مرتفع. فشل التعبير عن المركب الرابط لـ CD40 على الخلايا التائية المفعله هي موجودة مخبرية مميزة، لكن هناك بعض المرضى لديهم أشكال أخرى من عوز المناعة وقد يكون لديهم انخفاض واضح في التعبير عن المركب الرابط للـ CD40 بينما تكون جينةالمركب الرابط للـ CD40 طبيعية، هؤلاء المرضى ليس لديهم فرط الغلوبيولين المناعي م.

إن التشخيص الدقيق لمتلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X يعتمد على التعرف على الطفرة في جينة المركب الرابط للـ CD40، هذا التحليل للـDNA يمكن اجراءه في مختبرات خاصة. يمكن أن يشك في الشكل الجسدي المتنحي لـفرط الغلوبيولين المناعي م إذا كان لدى المريض علامات وصفيه لـ فرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X لكن إما أنها أنثى أو أنه ذكرو لديه جينة المركب الرابط للـ CD40 طبيعية مع التعبير الطبيعي عنها على الخلايا اللمفاوية التائية المفعله. يمكن أن يشك بـ NEMO عند المريض الذي لديه خصائص خلل تنسج الاديم الظاهر مثل (خفة أشعار وأسنان مخروطية) وأخماج متكررة ومستوى الغلوبيولين المناعي م طبيعية أو مرتفعه وانخفاض الغلوبيولينات المناعية ج ، ا، ي بالإضافه للتعبير الطبيعي للمركب الرابط لـ CD40 على الخلايا اللمفاوية التائية. يمكن اثبات تشخيص الأشكال المختلفه من فرط الغلوبيولين المناعي م الموروثه بشكل جسدي متنحي بتحليل الطفرة على الجينات المعروف أنها تسبب هذه الإضطرابات.

وراثة متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م

إن فرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X ونيمو NEMO مع عوز مناعه ، تورث بصفه مرتبطه بالكروموزوم X متنحيه ويصاب الأولاد الذكور فقط. بما ان الأشكال الموروثة بصفه جسدية متنحيه من فرط الغلوبيولين المناعي م تتطلب أن يكون الجين على كلا الكروموزومين مصابا فإن حدوث المرض يكون أقل تواترا من الحالات المرتبطه بالكروموزوم X. يزداد إحتمال وجود النمط الجسدي المتنحي عند وجود قرابه عائلية بين الوالدين قبل الزواج. وإذا عُرفت الطفره بدقه في الجين المصاب في عائلة معينة أصبح من الممكن إجراء التشخيص للوالدين أو إختبار أعضاء العائله لنرى إن كانوا حاملين للطفرة. التشخيص الباكر لأي من متلازمات فرط الغلوبيولين المناعي م سيسمح ببدء المعالجة قبل تطور نتائج طويلة الأمد من الأخماج الخطيرة.

معالجة متلازمات فرط الغلوبيولين المناعي م

بما أن المرضى بكل أنواع متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي م لديهم عوز الغلوبيولين المناعي ج شديد، فإنهم يتطلبون معالجة بالغلوبيولينات المناعية (راجع فصل العلاج بالغلوبيولين المناعي)، يحل الغلوبيولين المناعي محل الغلوبيولين المناعي ج المفقود وعاده ينجم عن العلاج تراجع مستوى الغلوبيولين المناعي م في المصل إلى مستوى طبيعي أو منخفض. بما أن المرضى بفرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X أو عوز CD40 لديهم أهبه للإصابه بذات الرئة بالمتكيسة الرئوية الكارينيه جيروفيسي PJP فيجب وضعهم على معالجة وقائية بالتري ميثوبريم سلفا ميثوكسا زول ((Bactrim، Septa فور وضع التشخيص، إذا كان لدى المريض تحسس على أدوية السلفا، فهناك أدوية أخرى متوفرة للوقاية من PJP. نقص العدلات قد يتحسن خلال إعطاء الغلوبيولين المناعي، المرضى الذين لديهم نقص عدلات ثابت ومستمر قد يحتاجون للمعالجة بالعامل المحرض لمستعمرة الخلايا الحبيبة المعتدلة (GCSF) خاصة إذا كان لديهم أخماج أو تقرحات فموية أو مضاعفات أخرى ناجمه عن نقص الكريات البيض المعتدله الحبيبية (العدلات)، يجب التنويه إلى أن المعالجة بالـ G–CSF ضرورية فقط لمرضى مختارين ولايوصى المعالجة طويلة الامد. المرضى بفرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X أو عوز CD40 يجب أن لايعطو لقاحات فيروسية حيه، و ذلك لأن هناك احتمال بعيد ان السلاله الفيروسية الموجودة في اللقاح قد تسبب مرضا. يجب إستخدام المياه المعبأه والمحفوظه في الزجاجات لتجنب التعرض للطفيلي خفية الأبواغ المذكور سابقا.

المرضى بـ بفرط الغلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X أو عوز CD40 لديهم خلل في وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية بالإضافه لعوز في تشكيل الأضداد المناعية والمعالجة بإعطاء الغلوبيولين المناعي قد لاتحمي هؤلاء المرضى ضد الأاخماج بشكل كامل، إن زرع الخلايا الحذعية المكونة للدم من دم الحبل السري أ و من نقي العظام أجريت بنجاح عند الكثير من المرضى (راجع فصل المعالجات بزرع النخاع والعلاج الجيني). في حين يتوقع شفاء دائم بعد زرع الخلايا الجذعية، فإنه يبقى الانذار طويل الأمد لهؤلاء المرضى مجهولاً حتى الآن.

بما أن المرضى بفرط الغلوبيولين المناعي م الجسدي المتنحي ينجم عن طفرات جينيه في AID،UNG فهؤلاء المرضى لديهم خلل في إنتاج الأضداد بدون خلل في وظيفة الخلايا التائية ولايوصى بزرع الخلايا الجذعية لهم.

التوقعات للمرضى بمتلازمات فرط الغلوبيولين المناعي م

ادى اختلاف الأشكال الجينيه الوراثية إلى وجود اختلافات في شدة المرض من اضطراب وراثي لآخر. فالمجموعة من هؤلاء المصابين بخلل يصيب أساسا تحول فئة الأضداد من الغلوبيولين المناعي م إلى غيرها فقط، يمكن معالجتها بشكل فعال بواسطة إعطاء وتعويض الغلوبيولين المناعي ويمكنهم العيش لمدة طويلة وحياة منتجه، أما المرض المترافق مع خلل تفعيل الخلايا التائية، فهذا فيه نقص مناعه أكثر أهمية وقد يتعرض المرضى لمشاكل إضافية تشمل الأهبة والإستعداد للأنواع الأكثر خطورة من الأخماج بالإضافه لتطور إضطراب مناعي ذاتي والسرطان كتحدي إضافي. إن زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم مشجعه لأولئك الذين لديهم مرض أكثر شدة والدراسات لتقييم النتيجة طويلة الأمد للزراعة في هذه الحالات جارية.