الفصل (13)

متلازمة دي جورج
(غياب الغدة الصعترية)

Di George Syndrome

إن متلازمة دي جورج هي من أدواء عوز المناعة الأولية سببها هجرة وتطور خلايا معينة وأنسجة بشكل غير طبيعي خلال التطور الجنيني، وكجزء من العيب التطوري قد تصاب غدة التيموس ويتأذى إنتاج الخلايا اللمفاوية التائية، مسببًا نقص عدد الخلايا اللمفاوية التائية وأخماج متكررة.

تعريف متلازمة دي جورج DGS:

متلازمة دي جورج هي عوز مناعي أولي خلقي تتميز بعوز خلوي في الخلايا اللمفاوية التائية وسمة مميزة وداء قلب ولادي ونقص كالسيوم عادة وليس دائماً بسبب تشكل غير طبيعي لأنسجة معينه خلال التطور الجنيني.

خلال التطور الجنيني فإن عدة أنسجة وأعضاء تشتق عادة من مجموعة واحدة من الخلايا الجنينية، بالرغم من أن الأنسجة والأعضاء التي تتطور إليها هذه المجموعة من الخلايا الجنينية قد تبدو غير مترابطة عند الطفل المكتمل النمو ولكنها تكون ذات أصل متشابه.

تقريبا 90% من مرضى متلازمة دي جورج لديهم حذف صغير من الصبغي رقم 22 في الموقع 22q11.2 لذلك فالاسم الثاني لهذه المتلازمة هي متلازمة حذف 22q11.2 الأسماء الأخرى تشمل متلازمة شراع الحنك والوجه والقلب Veocardifacial syndrome Conotrun all anomaly face syndrome.

في حين أن العيب الجيني هو نفسه في غالبية مرضى متلازمة دي جورج فإنها لاتظهر بنفس الطريقة، وعلى سبيل المثال بعض المرضى لديهم تشوهات قلب شديدة وبعضهم لديهم مقدرة على التعليم وبعضهم ليس وهذا ما يسمى اختلافات في النمط الظاهري.

المرضى بمتلازمة دي جورج قد يكون لديهم أي من التالي أو كل التالي:

مظهر وجه غير عادي أو طبيعي، والمظاهر قد تشمل ذقن أقل تطورًا من الطبيعي (صغير)، عينان بأجفان ثقيلة، أذان مستديرة للخلف مع صغر الأجزاء العلوية من صيوان الأذن، هذه الصفات الوجهية تختلف بشكل كبير من مريض لآخر وقد لا تكون ظاهرة عند الكثير من المرضى.

عيوب القلب: تشمل هذه العديد من عيوب القلب، والعيوب قد تشمل الأبهر والجزء الذي يتطور منه الأبهر من القلب عادة، وعند بعض المرضى عيوب القلب قد تكون خفيفة جدًا أو غائبة.

اضطرابات الغدة الصعترية (التيموس): إن التيموس عضو أساسي في تطور جهاز المناعة الخلوية (الخلايا اللمفاوية التائية) وتتوضع في الجزء الأعلى لمقدمة الصدر خلف عظم القص، يبدأ تطور التيموس الجنيني عاليًا في العنق خلال الأشهر الثلاثة الأولي من عمر الجنين، وبنضوج التيموس يزداد حجمه وينزل لأسفل الصدر إلى مكانه النهائي أمام القلب وخلف عظم القص، ويسيطر التيموس على تطور ونضج نوع واحد من الخلايا اللمفاوية وهي الخلايا اللمفاوية التائية واسمها مشتق من كلمة تيموس (يرجى مراجعة فصل الجهاز المناعي والخلايا اللمفاوية التائية وعوز المناعة الخلقي الأولي وأمراضه).

إن حجم التيموس يؤثر على الخلايا اللمفاوية التائية التي يمكنها التطور فيها، والمرضى الذين لديهم تيموس صغير ينتجون عدد أقل من اللمفاويات التائية بالمقارنة مع أولئك الذين يملكون تيموس بحجم طبيعي، والخلايا اللمفاوية التائية أساسية للحماية من الأخماج، وبعض الخلايا اللمفاوية التائية المسماة بالخلايا اللمفاوية السامة خلايا تقتل الفيروسات بشكل مباشر.

الخلايا اللمفاوية التائية تساعد الخلايا اللمفاوية البائية لتتطور إلى خلايا بلازمية منتجة للأضداد، والمرضى بمتلازمة دي جورج قد يكون لديهم إنتاج ضعيف للخلايا التائية بالمقارنة مع أقرانهم وكنتيجة لذلك تحدث زيادة التأهب للأخماج الجرثومية والفطرية والفيروسية.

ومثل الاضطرابات الأخرى في متلازمة دي جورج فإن خلل اللمفاويات التائية تختلف من مريض لآخر، ويكون التيموس غائبًا بشكل كامل في عدد قليل جدًا من المرضى، وعدد الخلايا التائية منخفض بشدة عندهم، وهؤلاء المرضى يتطلبون عناية طبية فورية بسبب وجود عوز مناعي شديد لديهم، ومن الجدير بالذكر أن غالبية المرضى في متلازمة دي جورج لديهم عوز أقل شدة أو عوز طفيف في الخلايا التائية.

المناعة الذاتية:

يطور مرضى دي جورج داء مناعة ذاتية وبنسبه أعلى من الناس الطبيعيين، يحدث داء المناعة الذاتية عندما يهاجم الجهاز المناعي بشكل غير طبيعي خلايا الجسم ذاته (يرجى مراجعة فصل المناعة الذاتية في حالات نقص المناعة)، ولا يعرف سبب حدوث ذلك عند الأشخاص المصابين بمشاكل في الخلايا اللمفاوية التائية، فنقص الصفيحات مجهولة السبب و(الأجسام الضدية تهاجم الصفيحات) وهو مرض مناعي ذاتي شائع في متلازمة دي جورج، وفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي (الأجسام المضادة تهاجم خلايا كريات الدم الحمراء) والتهاب المفاصل المناعي الذاتي والداء المناعي الذاتي الذي يصيب الغدة الدرقية.

اضطرابات الغده نظيرة الدرقية (الغدة جارة الدرق) هذه الغدد قد تكون ضعيفة التطور مسببه قصور الغدد جارة الدرقية، وهي غدد صغيرة توجد في مقدمة العنق بالقرب من الغدة الدرقية ومن هنا جاء الاسم جارة الدرقية، ووظيفتها هي السيطرة على الاستقلاب الطبيعي ومستويات الكالسيوم في الدم.

قد تكون لدى المرضى مشاكل في المحافظة على مستوى الكالسيوم الطبيعي، وهذا قد يسبب اختلاجات، وفي بعض الحالات لا يوجد اضطراب في الغدة جارة الدرقية على الاطلاق أو اضطراب بسيط نسبيًا، أو خلل في وظيفة الغدة فقط في أوقات الكرب والشدة مثل الإصابه بمرض شديد أو الخضوع للجراحة، وخلل الغدة جارة الدرقية تتناقص شدته عادة مع مرور الوقت.

أعراض سريرية مختلفة:

قد يكون لديهم اضطرابات تطورية متنوعه تشمل انشقاق الحنك، ضعف وظيفة الحنك، تأخر الكلام، صعوبة في الأكل والبلع بالإضافة لعدم القدرة على التعلم، ومشاكل سلوكية، واضطرابات نفسية وفرط نشاط، على سبيل المثال قد يحدث الفصام بمعدل أعلى عند مرضى دي جورج بالمقارنة مع معدل حدوثه عند الناس بشكل عام.

تشخيص متلازمة دي جورج

يوضع تشخيص دي جورج على أساس العلامات والأعراض الموجودة عند الولادة أو التي تتطور لاحقا بعد الولادة بقليل بالإضافة إلى الاختبارات الجينية المثبتة، وبعض الرضع قد يظهر لديهم مظاهر وجهية وصفية مميزه للمرض، والرضع المصابون قد يظهر لديهم أيضًا علامات لانخفاض الكالسيوم في الدم كنتيجة لقصور الغده جارة الدرقية، وانخفاض مستوى الكالسيوم في الدم الذي يظهر في اختبار الدم الروتيني أو قد يكون الرضيع غضبان ونزق ولديه نوبات اختلاجيه ناتجة عن انخفاض الكالسيوم، وقد تبدو علامات وأعراض للخلل القلبي، وهذا قد يشمل نفخة قلبية تكتشف بالفحص الجسدي الروتيني، وقد يظهر لديهم علامات قصور القلب أو قد يكون لديهم انخفاض مستوى الأكسجين في الدم الشرياني وتظهر عليهم زرقة، وقد يتطور عند الرضع أخماج بسبب انخفاض مستويات الخلايا اللمفاوية التائية.

يوضع التشخيص باكرًا جدًا عند بعض الأطفال حين تكون كل الأعراض التقليدية موجودة، وعند آخرين قد لا تصاب الأنسجة والأعضاء المختلفة، والأعضاء والأنسجة المصابة قد تكون إصابتها بدرجات مختلفة، مما يؤدي أن تغيب بعض الأعراض، وقد يتأخر التشخيص لمرحلة متقدمة من الحياة، وذلك عندما يلاحظ تأخر الكلام ومشاكل التغذية وداء المناعة الذاتية.

في الماضي كان يوضع التشخيص عندما تظهر كل الموجودات الوصفية المذكورة سابقًا بدون طلب اختبار جيني مثبت، ولسوء الحظ تسبب هذا بعدم كشف الحالات الطفيفة، في السنوات الحديثة استخدم الاختبار الجيني بشكل أوسع، 90% تقريبًا من المرضى بالتشخيص السريري لمتلازمة دي جورج لديهم حذف لجزء معين من الصبغي رقم 22 على الموقع 22q11.2 يسمى بالحذف الميكروزومي الصغير جدًا وهذا يتعرف عليه باختبار دم يسمى تحليل "FISH analysis" وهي اختصار لجملة تهجين الفلورسنت في موضعه "Fluorescent in sit Hybridization" تحليل FISH جعل تشخيص متلازمة دي جورج أكثر دقة وشيوعًا.

90% من المحذوفات في 22q11.2 تحدث عفويًا تقريبًا ولم تنتقل وراثيًا من الأب أو الأم إلى الطفل لكن من المهم إجراء استشارة جينية عند وضع التشخيص ويُعرض إجراء الاختبار على الوالدين وأفراد العائلة الآخرين.

إن متلازمة دي جورج هي متلازمة حذف ميكروي صغير جدًا شائعة، ونسبة الحدوث تقدر بـ 4000:1 شخص تقريبًا، وما زال من الممكن وضع التشخيص للمرضى الذين لا يوجد لديهم حذف ميكروي في22q11 على أساس الخليط الوصفي من المظاهر السريرية وبنفي تشخيص المتلازمات الأخرى.

معالجة متلازمة دي جورج

تهدف المعالجة لإصلاح الخلل الذي يصيب الأعضاء أو الأنسجة، وهكذا تعتمد المعالجة على طبيعة الاضطرابات المختلفة وشدتها، وبشكل عام مرضى متلازمة دي جورج لديهم نفس معدلات الاستجابة للمعالجة مقارنة بالناس العاديين، ومعالجة نقص الكالسيوم وقصور جارة الدرقية قد يشمل إضافة الكالسيوم وإعطاء هرمون جارة الدرقية، وخلل القلب قد يتطلب أدوية أو جراحة إصلاحية لتحسين وظيفة القلب، ويمكن إجراء الجراحة قبل إصلاح أي خلل مناعي، وإذا كان هناك مشكلة مع الخلايا التائية فيجب اتخاذ الاحتياطات كما في الأطفال الآخرين المصابين بعوز مناعي بالخلايا التائية الأولية، وهذه تشمل تشعيع كل منتجات الدم لمنع حدوث داء الطعم ضد المضيف والتأكد من أن منتجات الدم خالية من الفيروسات الضارة (يرجى مراجعة قسم المعالجة العامة في فصل عوز المناعة المشترك الشديد في هذا الكتاب).

الحاجة لمعالجة اضطراب الخلايا اللمفاوية التائية يختلف من مريض لآخر، ومعظم الأشخاص المصابين بالمتلازمة لديهم وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية طبيعية ولا تحتاج لمعالجة عوز المناعة، وأطفال آخرون لديهم خلل طفيف في وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية، وهي تتحسن بالتقدم في العمر، وفي هذه الحالات فإن كمية قليلة من نسيج التيموس تعطي وظيفة مناسبة من الخلايا اللمفاوية التائية.

تدبير متلازمة دي جورج

تشمل العناية المناعية مراقبة الجهاز المناعي كله، شاملا تعداد ووظيفة الخلايا اللمفاوية التائية، والمرضى الذين اعتبروا أسوياء مناعيًا في البدء ثم يطورون أخماج غير عادية أو شديدة متكررة لاحقًا هؤلاء يجب أن يخضع جهازهم المناعي لإعادة تقييم.

ما بين(1-2 %) من المرضى ينقص لديهم الخلايا التائية بشكل كامل وهذا خطير وقاتل، وهي حالة مشابه لعوز المناعة المشترك الشديد (يرجى مراجعة فصل نقص المناعة المشترك الشديد)، وهذا يسمى أحيانا بمتلازمة دي جورج الكاملة، وعادة يترافق مع انخفاض شديد في كالسيوم الدم مسببًا اختلاجات.

في هذه الحالة يجب تعويض الخلايا التائية للرضيع لكي يبقى حياً، وهذا يمكن الحصول عليه بواسطة زرع التيموس (وهو متوفر فقط للأبحاث العلمية) أو بواسطة زرع الخلايا الجذعية (زرع النخاع العظمي أو النقي).

إن خلل الخلايا اللمفاوية التائية كافي للتسبب بفشل الخلايا اللمفاوية البائية في إنتاج كمية أجسام ضدية (أضداد) كافية، يحدث هذا بسبب أن الأجسام الضدية التي تنتجها الخلايا البائية هي تحت إدارة وتوجيه من فئة معينة خاصة من الخلايا اللمفاوية التائية (يرجى مراجعة فصل الجهاز المناعي ونقص المناعة الأولية)

عندما تتأثر الخلايا البائية فستكون النتيجة ببساطه تأخر إنتاج الأجسام الضدية وقد يحتاج أحيانا للتعويض بإعطاء الغلوبيولينات المناعية.

التوقعات للمرضى بمتلازمة دي جورج

إن الشكل النهائي لمرضى دي جورج يعتمد على وظيفة كل عضو مصاب، وشدة المرض القلبي هي عادة العامل الأكثر أهمية، وبالتحسن عبر الجراحة القلبية وتدبير نقص المناعة فإن نسبة الوفيات عند الرضع المصابين تكون منخفضة نسبيًا (حوالي 4%) التشخيص المبكر هام والتدبير الأفضل لمتلازمة دي جورج يتطلب المقاربة المجموعية عديدة الاختصاصات وتشمل أخصائي المناعة كجزء من الأخصائيين في مجموعة العلاج.