الفصل (16)

أعواز المتممة

Complement Deficiencies

المتممة هي مصطلح استخدم لوصف مجموعة من البروتينات المصلية والهامة في دفاعنا ضد الأخماج، وهناك أعواز لكل عنصر من عناصر المتممة، والمريض الذي لديه أعواز متممة يواجه مشاكل سريرية تعتمد على دور كل بروتين من بروتينات المتممة في وظيفة الجسم الطبيعية.

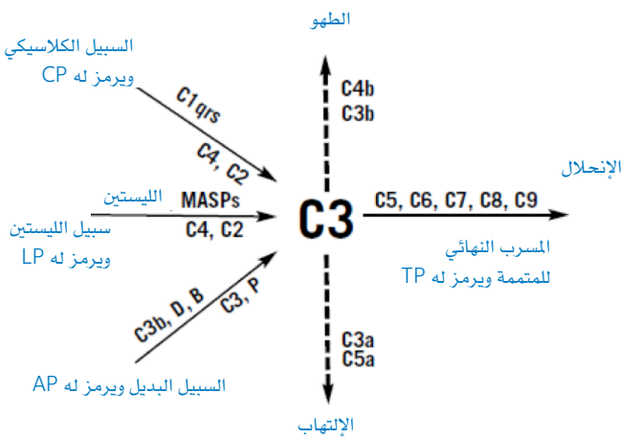
وصف جهاز المتممة وسبلها:

يتكون جهاز المتممة من أكثر من 30 بروتين يوجد في الدم والأنسجة بالإضافة لبروتينات أخرى تجتمع على سطوح الخلايا، والوظائف الأساسية لجهاز المتممة هو الحماية من الأخماج لإزالة مواد خاصة (مثل الأجزاء المدمرة أو المميتة للخلايا والجراثيم والمعقدات المناعية) كما تساهم في المساعدة في تعديل استجابات الجهاز المناعي التكيفي (الخلايا البائية والتائية وغيرها) وكجزء من الجهاز المناعي غير النوعي تعمل المتممة مباشرة للبدء بعملية إزالة المشكلة وإيجاد الحلول.

تعمل المتممة مع كل من الخلايا الالتهابية للجهاز المناعي غير النوعي وخلايا الجهاز المناعي النوعي التكيفي كما أن لها تداخل مع بروتينات التخثر وعمليات إنتاج الكينين ومع أجهزة أخرى، وتفعيل المتممة مبرمج ومصمم لقتل الجراثيم الغازية وينتج عن ذلك تلف جانبي صغير يؤدي إلى تلف أنسجة المضيف (الإنسان نفسه).

توجد بروتينات المتممة بالدوران في الجسم بشكل غير فعَّال ثم يتم تفعيلها وتحريضها بالتلاقي مع خلية جرثومية أو فيروس أو معقد مناعي أو نسيج تالف أو مادة غير موجودة في الجسم عادة، ويتلو تفعيل المتممة شلال من الأحداث المتتالية والتي تشبه سقوط حجارة الدومينو، وعند تفعيل المتممة يجب أن تتبع ترتيب تسلسلي معين بهدف الوصول إلى النتيجة النهائية.

بروتينات المتممة الجوَّالة في الدوران جمعت في ثلاث سبل (مسارب) للتفعيل، وتختلف مسارب تفعيل المتممة حسب أنماط المواد والبروتينات التي تبدأ التفعيل، وتُشَبه سبل تفعيل المتممة بالرمح ثلاثي الشعب حيث تمثل الشعب الثلاثة للرمح وسائل البدء بينما يمثل المقبض أو الساق الآلية الانحلالية التي بواسطتها يستطيع هذا الشلال أن يدمر العامل الغازي في النهاية بغض النظر عن المسرب الذي بدأ سبيل التفعيل. الشكل (1) يصور سبل التفعيل الثلاث.



السبيل الكلاسيكي ويرمز له CP:

هذا السبيل يتفعل في البداية من ارتباط الغلوبيولينات المناعية سواء كانت الموجهة للأجسام الغريبة أو الأضداد المناعية الذاتية مع المستضدات، وهذا المركب المتشكل يكون إما على شكل معقدات مناعية ذَوَّابة سائلة أو معقدات مناعية توجد على سطوح الغشاء الخلوي أو على أنسجة أخرى، وهذا يؤدي إلى تفعيل المسرب الكلاسيكي، ويمكن أن يَتَفَعَّل كذلك من تجمعات الغلوبيولينات المناعية مثل الكريوغلوبيولين. وبروتينات المتممة التي لها دور في السبيل الكلاسيكي هي (C4 و C2 و C1s و C1r و C1q)، وبروتينات المتممة يرمز لها بالحرف سي C وذلك من أول حرف للمتممة بالإنجليزية Complement وقد أعطيت أرقامًا حسب تسلسل تفعيلها، والسبيل الكلاسيكي هو أول ما تم اكتشافه من المتممة ولكنه الأحدث في سياق التشكل التطوري مقارنة بباقي سبل المتممة الأقدم في هذه الناحية.

سبيل الليستين ويرمز له "LP":

يشابه المسرب الكلاسيكي عدا الخطوتين الأوليتين (تفاعل الأضداد مع المستضدات وتفعيل CP) حيث إنه يمكن للمانوز المرتبط مع الليستين (MBL) والفيكولين والكولكتين أن تبدأ سبيل الليستين ويترافق معها إنزيمات تسمى حالَّات بروتين السيرين المرافقة MASPs (MBL) كما أن بعض بروتينات المسرب الكلاسيكي وهي C2، C4 موجودة في سبيل الليستين.

يعتقد أن سبيل الليستين هو الأكثر بدائية في التطور مقارنة مع مسارب المتممة الأخرى وهي الأولي في التفاعل والاستجابة قبل حدوث الاستجابة المناعية التكيفية.

السبيل البديل ويرمز له AP:

يبدأ السبيل البديل بتشظي بروتين المتممة C3 والعناصر الأخرى للمسرب تشمل العامل B والعامل D والبروبردين، وفيه خاصية مميزة له فقط وهي وجود المنظم الإيجابي الوحيد في جهاز المتممة وهو البروبردين. البروبردين يجعل من الممكن لعروة التضخيم في السبيل البديل أن يبدأ آلية عمل فعالة جدًا، وذلك بوضع العديد من القسم المتشظي من الـ C3 والمسمى C3b على سطح الخلايا القادرة على التفعيل و كذلك على المعقدات البروتينية أو الجزيئات في المنطقة المجاورة مباشرة للمكان المُفَعَّل؛ لأن قدرة C3b على الارتباط بهذه السطوح آني ويضمحل بسرعة، فالتفعيل سيحدد بالمنطقة ما حول تشطر وانقسام C3 ولا يمتد أكثر، وهذا التحديد الزمني هي آلية رقابة وسيطرة أخرى على مسارات المتممة.

المسرب النهائي للمتممة ويرمز له "TP":

هو المجموعة الأخيرة من الخطوات في عملية تفعيل المتممة والتي تشكل ثقب في الغشاء الجرثومي أو ما يسمى بمعقد مهاجمة الغشاء MAC التي تقتل الجرثوم أو الخلايا الأخرى الغازية التي تفعلت المتممة على سطحها، ويعتمد المسرب النهائي على واحدة على الأقل من المسارب الأخرى المذكورة سابقًا، لتبدأ بالعملية ثم يُكملها المسرب النهائي، ومكونات المسرب النهائي هي C3، C5، C6، C7، C8، C9.

النموذج النهائي السائل المائع من معقد مهاجمة الغشاء MAC يسمى معقد المتممة النهائي قد يوجد هذا المعقد في الدوران بعد تفعيل المتممة. وهي علامة مخبرية واسمة وهامة ومميزة وتدل عند وجودها في المصل على تفعيل المتممة، وآليات الرقابة لمنع النشاط غير المنظم وتلف الأنسجة موجود في كل المسارب المذكورة سابقًا. مثبط الإستراز C1 (C1-inh) هو مذيب بروتين السيرين، وهذا المثبط يعمل عبر تشكيل مركب مع الإنزيمات الفعَّالة ويحتجزها مما يمنع تفعيل هذه الإنزيمات، وهو هام في السيطرة على تفعيل C1r، C1s في المسرب الكلاسيكي، وفي سبيل الليستين، وكذلك تؤثر على العديد من الإنزيمات في الجهاز التخثري في الجسم، وللعلم فإن هناك تفاعل متبادل بين مسارب المتممة المختلفة وآليات الرقابة والسيطرة عليها والتي تشمل بروتينات أخرى في المصل مثل إنزيمات الجهاز التخثري وإنزيمات الخلايا الالتهابية وإفراز مواد مثل الهستامين من الخلايا المتوضعة في مكان الالتهاب.

تشارك كل هذه العوامل وتؤثر على نتائج تفعيل المتممة، ويكون الناتج النهائي في صالح المضيف في معظم الحالات، وبعد زوال الخطر تعود الحالة إلى وضعها الطبيعي السابق بسرعة، والأمراض التي تترافق مع التفعيل غير المسيطر عليه أو الأداء غير المناسب للوظائف المتممة هو عادة نتيجة لعوز موروث أو تلف دقيق في واحدة أو أكثر من مكونات جهاز المتممة.

أعواز المتممة وتشخيص أمراضها:

الإشارات السريرية التي تدل على احتمال وجود أعواز متممة تشمل أخماج جرثومية معتدلة ولكنها متكررة أو أخماج خطيرة أو داء مناعة ذاتي أو نوبات من الوذمة العرقية العصبية (إما يكون تورم غير مؤلم تحت الجلد، مفاجئ عادة، أو تورم في الأمعاء قد يكون مؤلم بشدة) نادرًا جدًا ما تشاهد وذمة عرقية عصبية قاتلة في الدماغ، وهذا التورم لا يستجيب لمضادات الهستامين أو الآيبي نفرين، وقائمة المشاكل المرتبطة بالمتممة تشمل داء الكلى، التهاب أوعية (التهاب الأوعية الدموية) وتنكس شبكية العين اللطخي المرتبط بالعمر، ووجود قصة عائلية لأفراد العائلة مصابين بنفس التظاهرات يجب أن يزيد الشك بعوز متممة وراثي، ومعظم أعواز المتممة تورث بصفة جسدية سائدة متشاركة كما نعلم أن كل الجينات عدا تلك التي عند الذكور الصبغي الجنسي (Y)، تأتي بشكل أزواج واحدة موروثة من الأم والأخرى من الأب، والوراثة السائدة المتشاركة تحدث عندما تكون نتائج المساهمة الأليلية المزدوجة ظاهرة وواضحة في الشكل الخارجي للمرض.

مثال في مجموعات الدم (ABO) فئة الأليل (A، B) سائدة متشاركة ويؤدي وجودهما معًا إلى إنتاج النمط الظاهري لمجموعة الدم AB، حيث تم صناعة كل من مستضدات نمط A ونمط B فوجدا معًا، على عكس مركب الجين السائد المتنحي

التقليدي، ومثاله لون العينين، حيث إن أليل اللون البني وحيد وسائد، وإذا شارك الوالد الآخر بأليل أزرق اللون فإن لون العينين سيكون بني اللون وليس مزيج من الأزرق والبني.

في سياق ذلك يعني أن بروتينات المتممة الطفرة والطبيعية تنتج في الشخص المصاب وهناك استثناء في حالة البروبردين حيث إن الجين موجود على الصبغي (X) ويورث بشكل داء مرتبط بالصبغي (X) راجع فصل الوراثة في هذا الكتاب، وتعتبر الاختبارات البدئية لتقييم جهاز المتممة عند المريض هامة بسبب إنها عادة تستطيع تمييز خلل وراثي وتقرر نوعية الاختبارات الإضافية التي يجب عملها لوضع التشخيص.

إن الهدف من عملية التقييم هو التحديد الواضح لعوز مركب المتممة بأقل عدد من الاختبارات الممكنة، خاصة عند نفي الأسباب المكتسبة لقيم المتممة المنخفضة، وتتوفر عدة اختبارات ماسحة تسهل إيجاد أجوبة على نقص المتممة، ومن المهم معرفة أسباب غياب أو انخفاض المتممة قدر الإمكان، حتى يمكن وضع قرارات المعالجة المناسبة، وهذا يشمل متى تستخدم المضادات الحيوية والتمنيع (اللقاح) وكذلك الاستشارة الجينية للأعواز الموروثة.

المعالجات الخاصة بأعواز المتممة لازالت في مرحلة التطوير لغالبية مكونات المتممة لكن في بعض الحالات مثل عوز مثبط الإستراز توجد حاليًا مجموعة من الأدوية، وفي حالات تفعيل المتممة غير المُسَيطَر عليها كما في بيلة الهيموغلوبين الإشتداديه الليليه (PNH) أو بسبب سوء وظيفة العامل H (FH) فإنه يوجد القليل من الأدوية لمعالجة النوبات الحاده ولمنع الانتكاس، ومعالجات الأمراض المشتقة من المتممة في مراحلها الأولى حاليًا لكن كثير من المعالجات ستتوفر في المستقبل القريب.

أعواز المسرب الكلاسيكي (C1s، C1r، C1q ،C4 ،Inh، C2-C1)

وظيفة المسرب الكلاسيكي (CP) هي التخلص السريع من المعقدات المناعية والخلايا المحتضرة وحطام الأنسجة المتأذية، والسبيل يؤدي عمله هذا بشكل جيد، والعوز البدئي (C1q، C1r، C1s، C4 مرتبط بشكل قوي بتطور الذأب الحمامي الجهازي (SLE) أو التهاب المفاصل الرثياني (RA)، ويُعتَقَد أن سببها يعود جزئيًا لعدم مقدرة المتممة على التخلص من المعقدات المناعية والخلايا المحتضرة.

إن معقدات صغيرة يتم التخلص منها في الدوران عندما ترتبط بمستقبلات المتممة على الخلايا البالعة في الطحال والكبد، وبدون المتممة قد تنمو المعقدات إلى حجم كبير ويصعب التخلص منها، وهذا التراكم قد يُفَعِّل السبيل البديل للمتممة سامحًا لـ (C3) أن يتوضع داخل القالب مع المعقدات، مما يؤدي إلى إعادة تذويب القالب ويسهل التعامل معه ثم التخلص منه داخل الكبد والطحال. أما في حال الفشل في ذلك فإن هذه المعقدات الضخمة تصبح غير ذَوَّابة وتترسب في الأنسجة وتسبب التهاب في مكان ترسبها، والخلايا المحتضرة إذا لم يتم التخلص منها بواسطة فعالية المسرب الكلاسيكي غير الالتهابية قد تصبح مصدرًا لمستضدات ذاتية مُعَدَّلَة مع احتمال في إنتاج أضداد ذاتية تهاجم الجسم نفسه.

عوز C2:

هو عوز المتممة الأكثر شيوعًا عند القوقازيين بتواتر يصل إلى ما بين 1: 10000 إلى 1 : 20000 وهؤلاء مرضى بعوز C2 متماثل الزيجوت، وقد وجد بنسبة أعلى قليلاً عن مرضى (SLE) بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين في عوز المناعة الأولي، ويشاهد عوز C2 في الأطفال الصغار الذين لديهم أخماج متكررة وبشكل أساسي أخماج تنفسية عُلويَة بالمكورات العقدية الرئوية أو لمتعضيات مشابهة، وهؤلاء الأطفال لديهم أخماج أذن متكررة وزكام عادة.

الوذمة العرقية الوراثية:

هو مرض سببه عوز البروتين المنظم للمسرب الكلاسيكي المسمى مثبط الإستراز، وتبدأ الأعراض عامة حول سن البلوغ ولكنها قد تحدث بعمر أبكر، وهؤلاء الأشخاص لديهم تورم متكرر في الأطراف، الوجه، الشفتين، البلعوم، السبيل المعوي المعدي، ويصف المريض إحساسه بالامتلاء بدون ألم أو حكة في الأماكن المصابة، والاستثناء الوحيد هو التورمات البطنية التي تترافق مع ألم بطني شديد عادة، والعرضان الأخيران هما الأكثر أهمية بسبب الاختناق قد يحدث إذا انسدت الطرق التنفسية، والتورم الحاد لمنطقة البطن يسبب ألم شديد قد يؤدي إلى ما يسمى طبيًا بالبطن الحاد، والذي يتطلب عملية جراحية للبطن لمعرفة السبب، وهذه تسمى جراحة استكشافية.

آلية حدوث التورم لا تشمل إنزيمات المتممة بل تشمل السبيل المُوَلِّد للكينين، وإنتاج البراديكينين في هذا السبيل هو المسؤول عن تبدلات نفوذية للأنسجة أي زيادة خروج السوائل من الأوعية إلى النسج مما يسبب التورم، والمعالجات الحادة تشمل مثبطة C1 كما أن المعالجات البديلة متوفرة (كل من مشتق من البلازما والمواد التركيبية) وهذه هي إيكالآنتيد، وهو مثبط للكاليكرين والإيكاتيبانت، وهو مضاد لمُستَقبل البراديكينين 2، والمعالجات الوقائية تشمل أندرو جينات مُعَدَّلَة ومثبط C1 (C1-inh).

عوز مركبات سبيل الليستين

MBL, M-ficolin, L-ficolin, H-ficolin, CL11-, MASPs

عوز مركبات سبيل الليستين شائع يصيب حوالي 5% – 30% من الأشخاص، وهناك بعض الاختلاف في الرأي حول أهمية الليستين في المناعة بشكل عام، وغالبية المؤلفين يتفقون على أن الأشهر الأولي من حياة الطفل تعتمد على مقدرة سبيل الليستين على مقاتلة الأخماج الجرثومية خلال الفترة التي تنخفض فيها الأضداد القادمة من الأم عبر المشيمة، ويكون فيها إنتاج الأضداد للطفل نفسه لا يعمل بشكل كامل.

دراسات أخرى أظهرت زيادة التأثر بفيروس الحلأ البسيط 2، وأنفلونزا A، والزائفة الزنجارية أو ما تسمى بالعصيات الزرق والمكورات العنقودية المذهبة عند المرضى بعوز سبيل الليستين.

أعواز السبيل البديل

العامل D، B والبروبردين:

عوز العامل D نادرًا جدًا، ووصف فقط في عائلتين، وهاتان العائلتان كان لديهم عدة أفراد لديهم قصة أخماج خطيرة، والعامل B هو بروتين المرحلة الحادة ويزداد خلال الالتهاب، ويوجد فقط حالة واحدة غير مُثبتَه لهذا العوز عند البشر، والبروبردين هو بروتين المتممة الوحيد المرتبط بالصبغي (X)، ويركب هذا البروتين بواسطة الخلايا الوحيدة Monocytes، والخلايا الحبيبية Granulocytes، والخلايا التائية. تم التعرف على أشكال عديده من طفرات البروتين، نتج عنها نقص وظيفة السبيل البديل Ap.

إن عوز البروبردين يزيد من القابلية للأخماج الجرثومية من عائلة النيسيريا والأكثر بروزًا منها هو نيسيريا التهاب السحايا التي تسبب التهاب سحايا من نمط خطير، والقصة العائلية النموذجية تشمل الأقارب من الذكور الذين كان لديهم أخماج نيسيريا أو ماتوا بسببها.

البروتينات المسيطرة على السبيل البديل:

أعواز العامل (H) تم ربطها بأنواع مختلفة من الأعرَاض، وهو يؤدي إلى تفعيل غير مُسَيطَر عليه للمسرب البديل (Ap) واستنزاف (C3)، كما أنه مشابه بأعراضه أعواز المُكَوِّن المتأخر الناتج عن انخفاض أو غياب مستويات (C3)، والمعلومات الحديثة التي نُشرَت تُوَضِّح كم هو هام دور هذا البروتين المسيطر على المتممة في الحفاظ على صحة وسلامة عدد من الأنسجة، وبالإضافة للأخماج الجرثومية فإن عوز أو خلل وظيفة العامل H وما ينتج عنه من سوء تنظيم للمسرب البديل AP يترافق مع أشكال مختلفة من أمراض الكلية ومنها متلازمة انحلال الدم اليوريمي غير النموذجية (AHUS)، بالإضافة لتنكس شبكية العين اللطخي المرتبط بالعمر (AMD)، هذه الأمراض هي أمثله على خلل في عمليات السيطرة على سطوح هذه الأعضاء المصابة.

معالجة أعواز المتممة:

أعواز السبيل الكلاسيكي المبكرة وسبيل الليستين يترافق مبدئيًا مع أخماج تنفسية عُلويَه، التهاب أذن وسطى بالإضافة لأعراض مشابهة للذئبة الحمامية، وعوز أي متممة يجب معالجتها كعوز مناعة ويجب أن يُمَنَّع ويُحَصَّن المريض بإعطاء اللقاح والتطعيم المناسب ضد الجراثيم الأكثر شيوعًا بالنسبة لنوع العوز، ويجب إجراء اختبار استجابة الأضداد بعد التلقيح حيث إن عدم القدرة على تفعيل المتممة قد يُفسِد الاستجابة المناعية لدرجة ما، وحاليًا لا يوجد معالجة خاصة لأعواز المتممة، والوقاية من الأخماج والمعالجة المناسبة للأخماج (عادة بالمضادات الحيوية "Antibiotics")، عندما تحدث هو مفتاح العناية بالمرضى المصابين بهذه الأعواز، وقد تمت تجربة البلازما الطازجة المجمدة في بعض الحالات لكنها تحمل خطر يتمثل في أن المرضى قد يُكَوِّنون أضداد ضد مركب المتممة المفقود لذا لا يُنصَح باستخدامه لمدة طويلة، ويمكن استخدام المضادات الحيوية الوقائية إذا كان لدى المريض أخماج متكررة، وزيادة اليقظة والحذر مع المعالجة السريعة للمشاكل هو خيار معالجة آخر، ومعظم هؤلاء المرضى يكونون أخيرًا أضدادًا ضد الجرثوم المؤذي ولا يمرضون كثيرًا.

الأولاد الذكور المصابون بعوز البروبردين المرتبط بالصبغي (X) يجب تمنيعهم ضد نيسيريا التهاب السحايا بالإضافة للتطعيمات المعتادة لمرحلة الطفولة، عادة هناك قصة عائلية لخال أو قريب آخر توفي بسبب خمج النيسيريا بعمر مبكر، يجب كذلك تطعيم المرضى بعوز المركبات الأخرى في السبيل البديل وبعوز بروتينات السبيل النهائي فهم أيضًا يتأثرون بنيسيريا التهاب السحايا، و كما يجب توثيق وكتابة عيارات الأضداد التي يشكلها الجسم ضد التطعيم واللقاح عند هؤلاء الأشخاص.