الفصل (17)

متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي ي (E)

Hyper IgE Syndrome (HIES)

متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي) هو داء عوز مناعة أولي نادر يتميز بالأكزيما وخراجات جلد متكررة بالعنقوديات، وأخماج رئة متكررة، وارتفاع عدد الحمضات في الدم، وارتفاع مستوى الغلوبيولين المناعي (ي) في المصل، ومعظم حالات المتلازمة هي حالات فردية ولكن بعض الحالات العائلية تم تسجيلها بنمطيين وراثيين؛ جسدي سائد (AD) وجسدي متنحي (AR).

تعريف متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

هو عوز مناعة أولي نادر يتميز بأكزيما متكررة، خراجات جلدية، أخماج رئوية ارتفاع حمضات الدم، ونسبة عالية من الغلوبيولين المناعي (ي) في المصل، وتم وصفه بنمطيين وراثيين؛ جسدي سائد (AD) وجسدي متنحي (AR)، وهما يتشاركان خصائص مخبرية وسريرية متداخلة تشمل أكزيما، أخماج متكررة، خراجات جلدية، ارتفاع مستوى الغلوبيولين المناعي (ي) وزيادة عدد الحمضات لكن أيضًا تظهر لكل منها أعراض سريرية مميزة ومسار مرضي وناتج نهائي مختلف.

قصة متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

وصفت أولا بمتلازمة جوب (أيوب) بواسطة ديفيس وزملائه عام 1966 عند فتاتين لديهن نوبات كثيرة من ذات الرئة وطفح جلدي يشبه الأكزيما ودمامل جلدية متكررة غير مألوفة لعدم وجود الاحمرار والدفء والإيلام في محيطها (ما تسمى بالخراجات الباردة) في عام 1972 هذه المتلازمة وُضِّحَت بواسطة د .بكلي وزملائها الذين لاحظوا مشاكل خمجية مشابهة عند ولدين ذكور كان لديهما أيضًا مظهر وجهي مميز وارتفاع شديد في مستويات الغلوبيولين المناعي (ي)، وبعد هذا التقرير، وُجِدَ ارتفاع الغلوبيولين المناعي (ي) عند الفتاتين في التقرير الأول 1966، مظهرًا أن متلازمة جوب وبكلي يمثلان نفس الحالة، وفي عام 2007 كُشِفَت طفرة مختلفة الزيجوت في الجين المُرَمِّز لعامل الانتساخ (STAT3) الذي وجد في معظم حالات الوراثة الجسدية السائدة من النمط الأول من فرط الغلوبيولين المناعي (ي).

وفي عام 2009 تم كشف الطفرة والحذف في جين (DOCK8) والتي وجدت في غالبية الحالات بالوراثة الجسدية المتنحية النمط الثاني من فرط الغلوبيولين المناعي (ي).

الأعراض السريرية لمتلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي) الموروث بصفة جسدية سائدة والمترافق مع طفرات متخالفة الزيجوت في عامل الانتساخ (STAT3) هو الشكل الأكثر شيوعًا في الولايات المتحدة الأمريكية، وتتجلى في المرضى على شكل أخماج تنفسية وموجودات جلدية تشمل طفح عند الوليد وأكزيما وخراجات جلدية متكررة وأخماج رئة وجيوب وأنف ينتج عنها تشكل مناطق جَوفِيَّة في الرئتين (كهوف رئوية، كيس رئوي) الموجودات الأخرى من عوز STAT3 تشمل مبيضات جلدية مخاطية (فطور المبيضات على الأغشية المخاطية أو الجلد) تظهر نموذجيًا على شكل سلاق أو مبيضات مهبلية أو خمج الظفر بالمبيضات، وموجودات إضافية تشمل اضطرابات النسيج الضام واضطرابات هيكلية مثل مظهر وجهي مميز وصفي للمرض بهذه المتلازمة وفرط قابلية امتداد المفاصل أي زيادة مدى الحركة للمفاصل والاحتفاظ بالأسنان البدئية، وكسور عظمية متكررة تتلو حتى الرضوض البسيطة.

متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي) الموروث بصفة جسدية متنحية مع عوز (DOCK 8) شائع خاصة في مناطق العالم حيث معدلات زواج الأقارب عالية حيث إن نسبة حدوثها قد تتجاوز نسبة حدوث النمط الأول ذو الوراثة الجسمية السائدة. في نمطي تلك المتلازمة أعراض متشابهة كالأكزيما، خراجات جلدية، أخماج تنفسية متكررة، مبيضات وأخماج فطرية أخرى لكن مرضى النمط الثاني يُفَرَّقُون عن أولئك المصابين بالنمط الأول بحدوث أخماج فيروسية متكررة شديدة يسببها عوامل ممرضة مثل فيروس الحلأ البسيط، فيروس الحلأ النطاقي، وفيروس المليساء السارية المعدية، وهم أيضًا عرضة لأعراض مناعية ذاتية وتحسس يشمل الحساسية الغذائية للطعام وفقر دم انحلالي (بسبب تدمير كريات الدم الحمراء بواسطة الأضداد) والتهاب الأوعية الدموية.

مرضى النمط الثاني أيضًا لديهم اختلاطات عصبية بتواتر عالي يشمل التهاب الدماغ وآفات في مناطق دماغية وعائية، والآلية لهذه الاختلاطات قد تعود إلى أخماج فيروسية للجهاز العصبي المركزي والمناعة الذاتية، وأخيرًا على عكس النمط الأول من متلازمة فرط الغلوبيولين (ي) فإن أولئك المصابون بالنمط الثاني ذو الوراثة الجسمية المتنحية لا تظهر عليهم أعراض اضطرابات في النسيج الضام أو الهيكل العظمي.

الإصابه الجلديه في متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

أول أعراض النمط الأول من المتلازمة هي الأكزيما أو الطفح على الوليد ويشاهد بشكل متكرر، ويكون هذا الطفح على شكل بثور، وتبدأ عادة في الشهر الأول من الحياة، تصيب الوجه وفروة الرأس أولاً، وهي مصحوبة بالخراجات الجلدية في هذا الاضطراب يسببها تأهب خاص للأخماج بالعنقوديات المذهبة، ودرجة الأعراض الالتهابية مثل الإيلام والدفء متنوعة عادة فيما يطلق عليه مصطلح "الخراج البارد" ويطبق على هذه الآفات التي ينقصها الأعراض الخارجية للالتهاب بالرغم من وجود القيح، وشدة هذه الخراجات تنقص بالمعالجة الوقائية بالمضادات الحيوية ضد المكورات العنقودية المذهبة.

المرضى بعوز (DOCK8) أي النمط الثاني أيضًا لديهم طفح شديد يشبه الأكزيما تبدأ مبكرًا في الحياة (ليس بالضرورة عند الولادة)، وهم يعانون أيضًا من خراجات جلدية متكررة عادة مترافقه مع خمج بالمكورات العنقودية المذهبة، ويمكن ان يتظاهر المرض بأخماج فيروسية جلدية مستعصية على العلاج أو شديدة متكررة بفيروسات الحلأ البسيط والحلأ النطاقي والمليساء السارية، وهذه الأخماج قد تكون مستمرة ثابته ومن الصعب علاجها عادة بالأدوية المناسبة، وأخماج الجلد والأظافر بالمبيضات شائعة في النمطين.

إصابة الرئتين في متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

ذات الرئة الجرثومية المتكررة عادة توجد عند المرضى بالنمط الوراثي الأول السائد، وتبدأ ذات الرئة نموذجيًا في مرحلة الطفولة ومعظم البكتيريا المعزولة هي المكورات العنقودية المذهبة والمكورات العقدية الرئوية والمستدمية النزلية، وأخماج الرئة بالفطريات خاصة بالرشاشية شائعة أيضًا بشكل مماثل لحدوث خراجات الجلد الباردة فإن التهاب الرئة هذه قد تظهر بأعراض سريرية أقل شدة من التي تشاهد عند الاشخاص ذوو المناعة السوية.

هذا النقص النسبي في الأعراض و مايسببه من تأخر التشخيص قد تساهم في تطور المرض الرئوي إلى مراحل متقدمة دون كشفه تسببها في تلف نسيجي هام قبل التعرف عليه وبدء المعالجة المناسبة. ومن الجدير بالذكر أن شدة تلف النسيج الرئوي ولاحقًا ظهور داء رئوي مزمن هي أعلى عند المرضى بالنمط الأول السائد بالمقارنة مع أولئك المصابين بالنمط الثاني المتنحي، وتلف النسيج الحادث بسبب الخمج عند المصابين بالنمط السائد قد تسبب تشكل أكياس هوائية رئوية (كهوف كبيرة في الرئة) وهو مميز للمصابين بالنمط الأول. أما أخماج الرئة المتكررة بالجراثيم إيجابية وسلبية الغرام فهي شائعة عند المرضى المصابين بالنمط الجسدي المتنحي مع عوز DOCK8 وقد تؤدي أيضًا إلى المرض الرئوي المزمن مع تلف يصيب القصبات الهوائية، وينتج عنه ما يسمى بتوسع القصبات، مع ما يرافقها من تلف وتخرب أنسجة الرئة.

إصابات الهيكل العظمي والنسيج الضام في متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

إصابة كل من الهيكل العظمي والنسيج الضام يشاهد في النمط الأول السائد من المتلازمة، فالمظهر الوجهي غير المتناظر مع جبهة وذقن بارزين، عينان غائرتان وأنف عريض وجلد وجه سميك وارتفاع قوس الحنك كلها وصفية ونموذجية لهذا المرض، وهذه المظاهر تتطور خلال مرحلة الطفولة، وتصبح أكثر وضوحًا في مرحلة المراهقة، ويظهر عند مرضى النمط الأول قابلية امتداد مفرطة للمفاصل، ويعانون بشكل متكرر من كسور عظام بسبب رضوض بسيطة، وقد تكون كثافة العظام منخفضة، ومن الشائع وجود جنف يظهر خلال مرحلة المراهقة أو بشكل أكثر تأخرًا خلال الحياة، التحام عظام الجمجمة المبكر، ووجود أضلاع إضافية أو أضلاع أو فقرات غير سوية تشاهد بشكل شائع عند مرضى النمط الأول مقارنة مع الناس الطبيعيين، ولا تشاهد هذه الاضطرابات الهيكلية عند مرضى النمط الثاني المعروف بـ عوز DOCK8.

إصابة الأسنان في متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

من المظاهر الشائعة الأخرى عند مرضى النمط الأول السائد الذين لديهم طفرة في (STAT3) هو وجود أسنان غير سوية، وبقاء الأسنان اللبنية حتى بعد بزوغ الأسنان الدائمة، ونقص ارتشاف جذور الأسنان اللبنية يسبب فشل سقوط الأسنان اللبنية والذي بدوره يمنع البزوغ المناسب للأسنان الدائمة،

وهذا الخلل يظهر على الصورة الشعاعية البانورامية بشكل صفين مزدوجين من الأسنان اللبنية البدئية المحتجزة والمتراكبة على الأسنان الدائمة، والاستخراج الجراحي للأسنان اللبنية المحتجزة ضروري لصحة الأسنان في هذا الاضطراب، والأطفال الذين أزيلت أسنانهم اللبنية حدث لديهم بزوغ طبيعي للأسنان الدائمة، وللعلم فإن المصابين بفرط الغلوبيولين المناعي (ي) ذو الوراثة المتنحية DOCK8 لا يحدث لديهم خلل في بزوغ الأسنان.

أعراض سريرية أخرى في متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

خراجات نسيجية عميقة تشاهد بشكل شائع عند المرضى النمط الأول وغالبًا يسببها أخماج بالعنقوديات، ومرضى النمطين لديهم زيادة في خطر تطوير الخباثات خاصة اللمفوما، وأما السرطانات الأخرى الموصوفة في عوز (STAT3) فتشمل اللوكيميا وسرطانات الفرج والكبد والرئة كما أن المرضى بعوز DOCK8 يصابون بسرطان الخلايا المتقرنة في الجلد والمحدث بواسطة الفيروس الحليمي وكذلك اللمفوما، وقد لوحظ ترافق أدواء المناعة الذاتية مع النمطين ولكن بشكل شائع في عوز (DOCK8).

تحدث الأمراض العصبية أكثر في مرضى النمط الثاني عوز DOCK8 بالمقارنة مع أولئك الذين لديهم عوز STAT3، والأعراض العصبية قد تتراوح بين إصابة محدودة مثل الشلل الوجهي وإصابة أكثر شدة مثل شلل نصف الجسد والتهاب الدماغ، وأسباب الاختلاطات العصبية ليست واضحة لكن قد يكون سببها التهاب أوعية وعوامل فيروسية أو فطرية، وإصابة الجهاز العصبي المركزي مسؤول عن أرقام هامة من الوفيات في هذا المرض.

المؤشرات المخبرية لمتلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

يؤثر كل من عوز (STAT3) النمط الأول وعوز (DOCK8) النمط الثاني على الجهاز المناعي ويسبب اضطرابات مناعية، ازدياد تراكيز الغلوبيولين المناعي ي في المصل وازدياد أعداد الحمضات في النمطين من المرض، وتعداد كريات الدم البيضاء الكلي المرتفع بشكل نموذجي عند المرضى بالنمط الأول السائد مع طفرة (STAT3) لكنه قد لا يرتفع بشكل مناسب خلال الخمج الحاد، ونقص العدلات (تعداد منخفض لخلايا كريات الدم البيضاء المسماة بالمعتدلات) سُجِّل لكنه غير شائع. أما الغلوبيولين (ج، آ، م) المصل فهي طبيعية، بالرغم من أن بعض الأشخاص المصابين بالنمط الأول لديهم عوز في واحدة أو أكثر من الفئات الفرعية من الغلوبيولين المناعي غاما والمسماة (IgG Subclasses)، والمرضى بالنمط الثاني المتنحي (عوز DOCK8) يُظهِرُون بشكل نموذجي أعداد مرتفعة جدًا من الحمضات في الدم المحيطي بالإضافة لانخفاض شديد للخلايا التائية، ويُبدُون مستويات الغلوبيولين (م) مصلية منخفضة ويفشلون في الاستجابة المناعية بالأضداد النوعية بعد اللقاح.

تشخيص متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

يمكن وضع تشخيص المتلازمة على أساس مزيج من مؤشرات مخبرية وسريرية في النمطين، وارتفاع مستوى الغلوبيولين المناعي (ي) في المصل موجود عند هؤلاء المرضى لكنها غير كافية بمفردها لوضع التشخيص، والمرضى بحالات أخرى مثل الأكزيما الشديدة قد يبدون مستويات عالية من الغلوبيولين المناعي (ي). ومظاهر معينة مثل الكيسة الهوائية الرئوية في سياق الأعراض الأخرى للمرض، وتدعم بقوة تشخيص النمط الأول السائد (STAT3). في فترة سابقة تم استحداث نظام الدرجات والعلامات لتشخيص فرط الغلوبيولين المناعي (ي)، وذلك بواسطة المعهد الوطني للصحة في الولايات المتحدة، وهذا النظام أو البرنامج يمكنه المساعدة في تشخيص النمط الأول، وفي هذا النظام يتم تقييم المرض حسب وجود وشدة المظاهر السريرية والمخبرية التالية:

طفح الجلد عند الوليد، أكزيما، خراجات جلد، أخماج تنفسية عُلويَّة متكررة، ذات رئة، تبدلات في الرئة (كهوف)، مبيضات، أخماج أخرى شديدة، أخماج قاتله، مظهر وجهي وصفي، ازدياد عرض الأنف، حنك عالي، احتجاز الأسنان البدئية، فرط قابلية امتداد المفاصل، كسور تالية لرضوض بسيطة، جنف، اضطرابات تشريحية في الخط الأوسط من الجسم، لمفوما، ارتفاع مستوى الغلوبيولين المناعي (ي) المصل، فرط حمضات، والدرجة تتناسب مع شدة المرض (درجة من 0-15

غير مصاب، من 16-39 احتمال إصابة، من (40-59) على الأرجح مصاب، و60 فأكثر مصاب).

إن نظام التقييم هو أداة مفيدة لتشخيص النمط الأول السائد من المتلازمة لكن بدرجة أقل بشدة لتشخيص النمط الثاني من المتلازمة، ويمكن وضع التشخيص الجازم بالتحليل الجيني لجينة STAT3 أو جين (DOCK8) انخفاض تركيز الغلوبيولين المناعي (م) المصلية وانخفاض تعداد الخلايا التائية في الدم المحيطي هي مؤشرات مخبرية هامة للبنمط الثاني أو عوز (DOCK8)، وغياب بروتين (DOCK8) في خلايا الدم يشاهد في أكثر من 95٪ من المرضى بهذا العوز، وهذا ممكن أن يكون مفيدًا في تأكيد التشخيص عند المرضى ولكن ليس لنفي المرض إذا كان مستوى بروتين (DOCK8) طبيعي، والتشخيص في الأشخاص ذوي المستوى الطبيعي من هذا البروتين رغم وجود أعراضه يجب تأكيده بدراسة تسلسل الحمض النووي.

وراثة متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

النمط الأول الجسدي السائد مع طفرة (STAT3) يحدث في كل من الذكور والإناث وفي كل المجموعات العرقية بنسبة متساوية، وفي العائلات التي تحوي أكثر من مصاب واحد فانتقال المرض يكون بوراثه جسدية سائدة، وفي معظم المرضى يحدث المرض بشكل فردي، تعد الطفرة في (STAT3) الأكثر شيوعًا في الحالات المورثة بصفة سائدة إن لم تكن في كل الحالات (شوهدت في معظم الحالات إن لم يكن في كل الحالات)، وتحليل الطفرات لجينة (STAT3) سيسمح بالتشخيص الصحيح ويؤدي إلى الاستشارة الجينية.

النمط الثاني الجسدي المتنحي مع عوز (DOCK8) يحدث في معظم وليس كل المرضى من عائلات مشتركة النسب (ذو قربى؛ ناتج عن زواج الاقارب) على الرغم من أن عدد قليل من المرضى لديهم جين (DOCK8) طبيعية فإن غالبية الحالات لديهم حذف وطفرة في الجين على الصبغي 9، وتحليل الطفرة في جين الـ (DOCK8) مهم جدًا للتشخيص والاستشارة الجينية.

معالجة متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

المعالجة داعمة بشكل كبير، فالمضادات الحيوية الوقائية بالتري ميثوبريم سلفاميثوكسازول تستخدم بشكل متكرر كمعالجة وقائية ضد الأخماج التنفسية المتكررة، ومعالجة هذه الأخماج عندما تحدث يجب البدء بها سريعًا حيث يعاني المرضى من أكزيما يعتد بها وأخماج جلدية، والجلد المصاب يوفر مدخل للعوامل الممرضة لتتسبب بأخماج عميقة التوضع، ولذلك من الضروري العناية بالجلد والمعالجة السريعة لأخماج الجلد لأنه يعد جزءًا مهمًا من تدبير المرضى بالمتلازمة، وعندما تكون الأكزيما شديدة فإن الكريمات المرطبة الموضعية واستعمال محدود من الستيروئيدات الموضعية يمكنه المساعدة في الوصول للشفاء، المعالجات المطهرة للجلد تنقص من حمل وزيادة الجراثيم على الجلد بدون التسبب في تطور مقاومة للمضادات الحيوية لذا ينصح بها.

الخراجات الجلدية قد تتطلب شق وتصريف لكن يمكن منعها بإعطاء المضادات الحيوية الفموية الوقائية، ودور المضادات الحيوية الوقائية لم يتم التحقق منه بشده ولكن هناك إجماع عام يؤيد إعطائها ضد المكورات العنقودية المذهبة في نمطي متلازمة فرط الغلوبيولين السائدة والمتنحية.

خراجات الرئة وغيرها من خراجات الأنسجة العميقة قد تتطلب التصريف أو الاستئصال الجراحي، بعد انصراف ذات الرئة الحادة وأكياس الرئة أو الكهوف تتشكل فراغات وأماكن للاستعمار بواسطة الزائفة الزنجارية (العصيات الزرق) والرشاشيات وأصناف فطرية أخرى، وهذه الأخماج الشديدة قد تكون الجزء الصعب من المرض، واستراتيجية التدبير تشمل المعالجة المستمرة بالأدوية المضادة للفطريات مع المضادات الحيوية (أنتي بيوتكس) في شكل رذاذ.

المبيضات في أظافر الأصابع والفم أو المهبل في المتلازمة نادرًا ما تنتشر للأنسجة الأعمق وتستجيب جيدًا لمضادات الفطور بالرغم من أن الاستعمال المفرط للمضادات الحيوية والمضادات الفطرية لا يُنصَح بها بشكل عام عند المريض بسبب القلق حول تطور كائنات حية دقيقة مقاومة للدواء، التساهل او عدم الإلتزام او استعمال كمية قليلة من المضادات الحيوية

يترك هؤلاء المرضى في خطر الإصابة بالأخماج الخطيرة والمُضعِفَة.

خاصية تسترعي الاهتمام في هذ المتلازمة هو كيف سيشعر المريض عندما يكون لديه خمج؟ على سبيل المثال عند العثور على دليل على وجود خمج بالفحص السريري والصورة الشعاعية تؤيد وجود ذات رئة، فإن المريض قد يُنكِر الشعور بالمرض، وقد لا يدرك الحاجة لاختبار تشخيصي أكثر تطورًا أو معالجة مديدة، وبالإضافة إلى ذلك الأطباء الذين لم يعتادوا على تلك المتلازمة يترددون في التصديق بأن المريض الذي لا يبدو عليلاً بشدة ويبدو كأنه بصحته المعتادة يمكن ان يكون مريضًا جدًا في الواقع.

ضعف الاستجابة للتلقيح بالأضداد في النمطين الأول والثاني تقدم دعم لاستخدام المعالجة بالغلوبيولين المناعي عند هؤلاء المرضى، وأما دور الانترفيرون غاما أو العامل المثير لمستعمرة الحبيبيات (G-CSF) أو الأدوية المناعية الأخرى، فلم يثبت لها دور في فرط الغلوبيولين المناعي (ي)، زرع نقي العظام هو علاج شاف للمصابين بالنمط الثاني المتنحي مع عوز (DOCK8) ويوصى به بسبب شده المرض وخطورة تطور اختلاطات قاتله مثل الأخماج وأمراض المناعة الذاتية والخباثات، وعلى العكس فإن مرضى النمط الأول السائد يبلون جيدًا مع المعالجة المُكَثَّفَة والعناية الداعمة، ولا يوصى بزرع نقي العظام في مرضى النمط الأول.

التوقعات للمرضى بمتلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (ي)

مرضى النمطين يتطلبون متابعة طبية و مراقبه حذره ومستمرة للأخماج، أوتطور داء رئوي مزمن، مع التشخيص المبكر والمعالجة للأخماج معظم المرضى بالنمط الأول السائد يبلون جيدًا.

الطبيعة الأكثر شدة للنمط الثاني المتنحي يجب أن تنبهنا مبكرًا إلى التفكير بعمل زرع نقي العظام فهو ناجع، ويوصى بالاستشارة الجينية لعائلات الأطفال المصابين بهذه المتلازمة، وهي مهمة بشكل خاص لتلك العائلات التي يكثر فيها زواج الأقارب.