الفصل (19)

متلازمة عوز نيمو

NEMO Deficiency Syndrome

إن متلازمة عوز نيمو هو مرض معقد ينتج عن طفرات جينية في جين نيمو المرتبط بالصبغي (X) "يعرف أيضًا ب IKKG أو IKKgamma "قد تصيب أجزاء كثيرة مختلفة من الجسم وعادة ما تظهر بأشكال متنوعة عند أشخاص مختلفين، والأعراض الشائعة هي مرض الجلد وزيادة التأهب لأخماج جرثومية معينة، وهذه الأخماج قد تكون شديدة وقد تصيب أي جزء من الجسم.

تعريف متلازمة عوز نيمو (عوز NEMO)

متلازمة نيمو وصفت مترافقه مع خلل تنسج الأديم الظاهر (Eectodermal Dysplasia. ED) وزيادة التأهب للأخماج، المرضى المصابون بخلل تنسج الأديم الظاهر لديهم جلد سميك وأسنان مخروطية، غياب الغدد العرقية (لا يتعرق الطفل)، شعر خفيف ومبعثر. بالإضافة إلى جلد جاف وقشري لخلل تنسج الأديم الظاهر. المرضى بعوز نيمو لديهم أخماج بالكائنات الميكروبية المنتجة للقيح مثل المكورات الرئوية والعنقوديات المذهبة فهي الأكثر شيوعًا. قد تشاهد الأخماج في أي مكان من الجسم شاملة الرئتين، الجلد، الجهاز العصبي المركزي، الكبد، البطن، السبيل البولي، العظام والسبيل المعدي المعوي. تقريباً كل حالات نيمو تحدث عند الأولاد الذكور.

الوصف المبكر لهؤلاء المرضى يدل على وجود مجال واسع من التنوع في شدة المرض والأخماج، وكثير من المرضى كان لديهم مشاكل مناعية خلطية كيميائية مع نقص تام في الاستجابة بالأضداد ضد الجراثيم مثل المكورات الرئوية، ومرضى آخرون ظهر لديهم خلل في أذرع أخرى من الجهاز المناعي والتي سببت زيادة التأهب للمتفطرات Mycobacteria وأخماج الجلد.

في سنة 1999 تم اكتشاف الخلل الجيني المسؤول عن الغالبية العظمى من هذه الحالات، وسُمِّيَ المرض بمتلازمة نيمو لتمثل الطفرة الجينية، نيمو NEMO هو مختصر ل " NF-Kappa B Essential Modulator "المُعَدِّل لأساس ال ن ف -كابا ب" ويُعرَف أيضًا بمثبطة كابا ب كيناز غاما "IKK gamma" البروتين المطلوب لتفعيل عائلة عوامل الاستنساخ المسماة "NF-Kappa B" التي تنظم التعبير الجيني وتطور عدد من الأجهزة العضوية، ومنها الجهاز المناعي، والغياب الكامل لفعالية نيمو لا يتوافق مع الحياة.

في متلازمة نيمو يحتفظ البروتين نيمو بفعالية جزئية وفي مراحل التطور الجنيني تفشل الكثير من الأجهزة العضوية في التطور الطبيعي ومنها الجهاز المناعي، وفي متلازمة نيمو الخلايا البائية والتائية والعدلات والبالعات الكبيرة والخلايا المتغصنة كلها تستجيب بشكل ضعيف للغزو الجرثومي والفطري، وهذا يؤدي لمشاكل في وظيفة الجهاز المناعي غير النوعي ومشاكل في تشكل الأضداد الواقية ضد الميكروبات.

وهناك متلازمة تسمى شبيه نيمو NEMO like وهي تنتج عن أكثر من سبب جيني واحد مع خلل في مسرب مماثل لنيمو ويمكن لهذا الشكل أن يصيب الجنسين (الذكور والإناث) ولكن هذه المتلازمة نادرة.

الأعراض السريرية لمتلازمة عوز نيمو

يصعب تشخيص متلازمة نيمو بسبب المجال الواسع للأعراض الممكن حدوثها، ومع ذلك فإن فيها ثلاثة أعراض نموذجية وهي:

١. زيادة التأهب للأخماج القيحية
٢. عُسر تَصَنُّع الجلد (ED)
٣. زيادة التأهب للعدوى بالميكوباكتيريا

يميل المرضى للتأهب للأخماج القيحية والأكثر شيوعًا هو ميل المرضى للأخماج الشديدة بالمكورات الرئوية بالرغم من التطعيم بلقاح المكورات الرئوية، ومن الشائع أيضًا حدوث التهاب السحايا خلال السنة الأولي من العمر، وقد يصاب المرضى أيضًا بأخماج أنسجة عميقة بالمكورات العنقودية المذهبة في الجلد والكبد والبطن والعظام والرئتين، ومن الصعب تمييز عسر تصنع الأديم الظاهر مبكرًا في الحياة، فكثير من الرضع الطبيعيين لديهم طفح شبيه بالأكزيما وشعر خفيف ومبعثر عادة، والرضع المصابون بعسر تصنع الأديم الظاهر الحقيقي قد لا يُكتَشَفُون بسبب التشابه مع الرضع الطبيعيين، الأسنان المخروطية ينبغي ان تدرس عن كثب.

هناك خطورة في الدول النامية خاصة تلك التي تعطي اللقاح الحي من الـ Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ضد السل، المرضى بنيمو NEMO قد يطورون خمج منتشر بسلالة اللقاح من الميكوبكتيريا إذا أعطوا هذا التطعيم، وهذا المتعضي عادة ما يغزو عدة اجهزة في الجسم معًا.

في حين أن التهاب السحايا أو خمج آخر من أخماج الأنسجة العميقة يثير الشك القوي بوجود لنقص المناعة الأولية فإن الأعراض التي تظهر بها متلازمة نيمو قد تكون تحت سريرية (خفية)على شكل أخماج جلد متكررة أو قصة خمجية شبيهة بعوز المناعة الشائع المتنوع (CVID)، ومن الجدير بالذكر أنه لوحظت أخماج الفطريات أيضًا عند مرضى نيمو.

تشخيص متلازمة عوز نيمو

حالما يتم الشك بمتلازمة نيمو وبالرغم من أن الفحص الجيني هو الوسيلة الوحيدة لوضع التشخيص بشكل قاطع، فانه يجب اجراء فحص مسح مناعي كامل لتقييم حالتهم المناعية حيث إن المرضى بنيمو قد تجد لديهم نتائج متنوعة في الاختبارات المناعية، فقد يكون لديهم ارتفاع الغلوبيولين المناعي (م) أو (آ) لكن ليس كليهما، وارتفاع (م) ليس عادة بنفس مستوى الارتفاع في متلازمة فرط الغلوبيولين المناعي (م)، والمرضى أيضًا لديهم انخفاض الغلوبيولين المناعي (ج) و(ي) لكن من الهام ملاحظة أن المرضى لديهم مستويات طبيعية من كل الغلوبيولينات المناعية مبكرًا في الحياة كما قد يكون لديهم تعداد كريات دم بيضاء كُلِّي طبيعي إلى مرتفع، وعدد الخلايا اللمفاوية البائية والتائية وغيرها عادة ما تكون طبيعية وكذلك يكون اختبار وظيفة الخلايا التائية طبيعية أو منخفضة بشكل خفيف جدًا.

المفتاح الأساسي لمتلازمة نيمو هو غياب الاستجابة المناعية ضد لقاح المكورات الرئوية وخاصة بعد إعطاء لقاح المكورات الرئوية سواءً مع اللقاح المقترن أو لقاح ذات الرئة عديد السكريد هذا النقص في الاستجابة يلاحظ حتى عند المرضى الذين تكون مستويات الغلوبيولين المناعي المصلية الكلية عندهم طبيعية، ولوحظ في الخلايا المناعية غير النوعية المأخوذة من المرضى بمتلازمة نيمو أنها تبدي استجابات ضعيفة بعد التحريض بجزيئات مشتقة من الميكروبات على الرغم من أن هذه الموجودات لا تعطي التشخيص الواضح لمتلازمة نيمو فإن هذه الاختبارات تعطي معلومات قيمة عن عيوب دفاع المضيف.

الاختبارات الجينية لجين نيمو (IKK gamma) متوفرة تجاريًا وكما لاحظنا سابقًا فإن متلازمة نيمو دائمًا تالية لنمط وراثة مرتبط بالصبغي (X).

معالجة متلازمة عوز نيمو

تهدف المعالجة لمتلازمة نيمو إلى منع العدوى والاختلاطات الناتجة عن العدوى، ويستفيد المرضى من إعطاء الغلوبيولين المناعي، وذلك لوجود عوز تشكل الأضداد، في حين أن هذا العلاج هو حجر الأساس في العلاج إلا أنه غير كافٍ للسيطرة على الأخماج نظرًا لعيوب المناعة واسعة النطاق في هؤلاء المرضى، ولذلك يستلم المرضى سلسلة من المضادات الحيوية الوقائية كجزء من العلاج الوقائي، والهدف من هذه المضادات الحيوية هو حماية المرضى من عدوى المكورات الرئوية والمكورات العنقودية والميكوباكتيريا، ويجب على المرضى بمتلازمة نيمو أن يراجعوا طبيب الرعاية الأولية وأخصائي مناعة بشكل منتظم؛ لأن المشاكل والاختلاطات قد تتكرر كما يجب مراقبة صحة العظام؛ لأن المريض بمتلازمة نيمو أقل قدرة على تكوين عظام قوية بالرغم من أن الكسور المتكررة ليست شائعه جدًا عند هؤلاء المرضى.

التوقعات للمرضى بمتلازمة عوز نيمو

المرضى بمتلازمة نيمو لديهم عدد من الأمور التي تجعل التنبؤ بالسير السريري صعبًا أولهما الاكتشاف الحديث نسبيًا للمرض وندرة المعلومات التي تعطي علامات واضحة عن المرض فيما يتعلق بنتائجه على المدى الطويل، ثانيهما التنوع والتفاوت الواسع في شدة العوز المناعي. في حين أن بعض المرضى يتوقع لهم حياة طبيعية نسبيًا فإن الكثير من المرضى لديهم أشكال شديدة من المرض مع كل الاختلاطات الخمجية وغير الخمجية، ومن الصعب فهم الاختلاطات غير الخمجية حيث إنها تحاكي الأخماج في أعراضها السريرية، ونحتاج إلى دراسات إضافية لفهم كامل العيوب المناعية الملاحظة عند المرضى بنيمو، وقد تم معالجة بعض المرضى بزرع نخاع العظم وكانت النتائج متفاوتة.