الفصل (26)

الكشف المبكر عن أمراض نقص المناعة الأولية

Newborn Screening

يؤدي مرض نقص المناعة المشترك الشديد إلى التهابات مهدده للحياة ما لم يتم ترميم الجهاز المناعي بزراعة النخاع العظمي أو بتعويض الأنزيم الناقص أو بالعلاج الجيني. في حال غياب القصة العائلية فإن المرضى تأخر تشخيصهم في الماضي إلى ما بعد حدوث التهاب وعدوى خطيرة. الكشف المبكر عن المرض لكل حديثي الولادة قد يعطي فرصة للعلاج قبل حدوث الالتهاب والعدوى، وفي الوقت الحاضر، اعتمدت العديد من الولايات الأمريكية اختبار فحص حلقة قطع مستقبلات الخلايا التائية (T–Receptor Excision Circle) كجزء روتيني من فحوصات مسح حديثي الولادة، وقد ساعد هذا الفحص على كشف الرضع المصابين بمعظم أنواع نقص المناعة المشترك الشديد كما أنها ساعدت في كشف بعض الرضع الذين لديهم نقص في الخلايا اللمفاوية التائية لأسباب أخرى.

لماذا يجب إجراء مسح الكشف المبكر عن نقص المناعة المشترك الشديد؟

غياب الخلايا التائية والمناعة المتوسطة بالأضداد الجسمية تسبب أخماج (عدوى) شديدة وإسهال وفشل في النمو وهذه هي المشاكل التي تحضر المريض إلى العناية الطبية، والأخماج المشاهدة في مرضى هذا النقص هي عادة ما تنتج عن عناصر ممرضة وضعيفة وانتهازية من الكائنات الحية الدقيقة التي لا تجعل الطفل ذو المناعة الطبيعية مريضًا، وقد كان هذا المرض قاتلاً قبل عام 1968 حيث أجريت فيه أول زراعه نخاع عظم لمريض مصاب به، أما الآن فإنه يتم علاجه بزرع الخلايا الجذعية الدموية المأخوذة من نقي عظم متبرع سليم أو بالتعويض الإنزيمي أو حتى العلاج الجيني.

وأتاحت الاكتشافات العلمية التعرف على كيفية وراثة نقص المناعة المشترك الشديد مما أتاح لبعض الأسر التي عانت من قصة طفل مصاب سابق وتوفي بسبب المرض إثر التهاب، لإجراء تحاليل لاحقة إما عند ولادة طفل جديد أو حتى قبل الولادة وأثناء الحمل، وفي هذه الحالات يكون العلاج المبكر للمرضى المصابين بتجنب إصابتهم بالعدوى مما أدى إلى احتمال كبير بالحياة بدون اختلاطات، ويستند فحص الأطفال حديثي الولادة للكشف عن المرض عند السكان على معرفة إن كشف المرض قبل ظهور الأعراض السريرية، وعلاجهم سيحسن الحياة عند جميع الأطفال المولودين بنقص المناعة المشترك الشديد وليس فقط عند من لديهم أقرباء مصابون بالمرض.

المسح لكشف نقص المناعة المشترك الشديد: الحلقة الناتجة عن قطع مستقبلات الخلايا التائية

يختلف فحص الأطفال حديثي الولادة في تجمع سكاني لكشف نقص المناعة المشترك الشديد عن الفحص الذي يجريه أطباء المناعة في مواجهتهم مع حاله يشتبه أنها مصابة بنقص المناعة حيث إن الأول يتم على نطاق واسع في المختبرات المركزية الخاصة بالصحة العامة في الولايات (المقصود بها الولايات في أمريكا كل ولاية على حده) وتستخدم قطرات الدم المأخوذة من كعب قدم الطفل حديث الولادة وتوضع على ورقة ترشيح ثم تجفف، وللعلم فإن ورقة الترشيح هذه كشفت أول مرة في عام 1963 بواسطة روبرت غوثري لإجراء مسح للسكان لكشف داء بيلة الفينيل كيتون عند حديثي الولادة.

يمكن استخدام بقع الدم المجففة (Dried Blood Spots) وذلك بالتعامل معها باستخدام الأساليب الآلية وتتبع المكونات فيها مما يسمح للمختبر المركزي في الولاية فحص آلاف العينات في نفس الوقت، واختبار مسح حديثي الولادة النموذجي يتم إجراؤه على 1/8 من القطرة المنتشرة على سطح ورقة الترشيح والقادمة من بقع الدم المجففة.

على عكس الاختبارات السريرية الفردية والتي تجرى بسبب الشك في التشخيص بسبب توفر معلومات جينيه أو سريرية، واختبارات المسح تبحث عن أمراض نادرة ولكنها خطيرة في جميع الرضع، والغالبية العظمى من هؤلاء الرضع الذين

يتم فحصهم ليس لديهم المرض، ولذلك فإن النتائج السلبية الخاطئة أو ما تسمى بالفشل في كشف الحالات الحقيقية يجب أن تكون في الحدود الدنيا المطلقة. ومن ناحيه أخرى، الحالات الإيجابية الخاطئة تنتج عن القلق وتجعل من الضروري إجراء اختبارات لمتابعة النتيجة، ولذلك فإن الحالات الإيجابية الخاطئة يجب أن تكون في حدودها الدنيا أيضًا.

نبع الاقتراح الأول بفحص جميع المواليد لنفي مرض نقص المناعة المشترك لدى حديثي الولادة من معرفتنا أن معظم الحالات يمكن كشفها بإجراء تعداد الدم الكامل والتعداد التفريقي للكريات البيض وذلك لتحديد العدد المطلق للخلايا اللمفاوية، وتمثل الخلايا التائية حوالي 70٪ من تعداد اللمفاويات في الرضع الطبيعيين وغياب الخلايا التائية في هذا المرض يؤدي إلى انخفاض التعداد المطلق للمفاويات في معظم هؤلاء المرضى.

بعض أنواع نقص المناعة المشترك تترافق مع وجود الخلايا اللمفاوية البائية وقد توجد الخلايا التائية القادمة من الأم في دم الأطفال المصابين ببعض الأنواع، ولذلك فإن تعداد اللمفاويات رغم أنها سهلة الإجراء إلا أنها تحتاج إلى سحب الدم الوريدي وهي لن تلقط كل حالات نقص المناعة المشترك كما أنه لا يمكن قياس عدد الخلايا التائية في اختبار بقعة الدم الجافة.

ولذلك تم تطوير طريقة قياس مستقبلات الخلايا التائية، وهي جزيئات حلقية الشكل من الحمض النووي تتشكل داخل الخلايا التائية النامية في الغدة الصعترية (التيموس) وتقاس الحلقات المتشكلة من الحمض النووي بواسطة تقنيه تسمى بلمرة التفاعل المسلسل (Polymerase Chain Reaction) PCR والدم المأخوذ من الرضيع الطبيعي يحوي نفس العدد من مستقبلات الخلايا التائية لكل 10 خلايا وهذا يعكس ارتفاع معدل إنتاج الخلية التائية الجديدة في وقت مبكر من الحياة. أما الأطفال الذين لديهم عوز المناعة المشترك الشديد فيفتقرون لهذه المستقبلات تمامًا.

قد تفشل بقع الدم المجففة في إظهار حلقات مستقبلات الخلايا التائية الخاصة بالحمض النووي لأسباب تقنية، ومثل هذه العينات قد تحتاج إلى إعادة التحديدات وأحيانًا تحتاج إلى دراسة بقعة دم جديدة من الرضيع، والاختبارات غير السليمة حين تفشل بلمرة التفاعل المسلسل والتحاليل التي تُظهر انخفاض أو غياب حلقات المستقبلات كلها تحتاج للمتابعة، وذلك بفحص عينة دم سائل من الرضيع لاختبار عدد الخلايا اللمفاوية ومجموعاتها الفرعية من الخلايا التائية والبائية والخلايا القاتلة بطبيعتها وكذلك قياس عدد الخلايا التائية الحديثة الخروج من التيموس (وتسمى الساذجة Naive) وعدد خلايا الذاكرة التائية، والرضع مع أعداد الخلايا التائية المنخفضة بشكل غير طبيعي يجب أن يُفحصوا على وجه السرعة من قبل طبيب مختص بالمناعة لتحديد فيما إذا كان الطفل لديه نقص المناعة المشترك الشديد.

أما الحالات الأخرى والتي تترافق مع انخفاض الخلايا التائية والتي يمكن كشفها عبر قياس حلقات المستقبلات مذكورة في الجدول رقم (1)، واختبار مستقبلات الخلايا التائية تم تبنيها كفحص على مستوى الولاية في البدء في ولاية ويسكنسون ثم مساجوسيتز وكاليفورنيا ونيويورك (كلها في الولايات المتحدة) وحاليًا هناك العديد من الولايات الأخرى تجري اختبار المستقبلات للكشف المبكر عن نقص المناعة المشترك الشديد، وهناك المزيد من الولايات التي تخطط لإدراج هذا الاختبار كماسح للولدان فيها. واستطاعت هذه البرامج كشف هذا المرض والحالات المتعلقة بها بنجاح مما سمح للرضع بتلقي العلاج الفوري وقبل الإصابة بالأخماج المدمرة، ففي ولاية كاليفورنيا وحدها (في وقت طباعة هذا الكتاب عام 2013) تم كشف (11) حالة نقص المناعة المشترك الشديد و(3) حالات نقص المناعة المشترك الشديد الهاربة ومتلازمة أومن ، و(4) حالات من متغيرات نقص المناعة المشترك الشديد المشابهة و(15) حالة من حالات انخفاض الخلايا التائية المترافقة مع متلازمات أخرى، ولمعرفة الولايات الأمريكية الأخرى التي تجري الفحص يرجى زيارة موقع www.primaryimmune.org.

الحالات التي كشفت باختبار مستقبلات الخلايا التائية وكان فيها نقص أو غياب (الـ TRECs).

الجدول (1) الفصل 26

حالات نقص المناعة المشترك الشديد النموذجية SCID وذلك بسبب العيوب التي تشمل IL2RG (الموروثة بالصبغي X) و ADA و IL7R و JAK3 و RAG1 و RAG2 و DCLRE1C (أريتماز) وTCRD وTCRE وTCRZ وCD45

الـ SCID الهاربة Leaky ومتلازمة أومن والتي تعود إلى حدوث طفرة في جينات الـ SCID النموذجية ولكنها لا تلغي وظيفة الجين تماماً

بدائل الـ SCID والتي تكون فيها الخلايا التائية منخفضة باستمرار ولكن بدون عيب معروف في جينات الـ SCID

المتلازمات التي تصيب المناعة الخلوية بدرجات مختلفة وقد تكون شديدة ومنها:

- متلازمة دي جورج الكاملة أو متلازمة دي جورج الجزئية مع نقص الخلايا التائية
- متلازمة CHARGE
- متلازمة جاكوبسن Jacobsen syndrome
- تثلث الصبغي 21
- طفرة التدخل المهيمنة لـ RAC2
- طفرة DOCK8 المترافقة مع ارتفاع الغلوبيولين المناعي (ي)
- نقص تنسج الشعر والغضروف

نقص الخلايا التائية نتيجة لظروف أخرى بما في ذلك:

- جراحة القلب عند حديثي الولادة
- سرطان الدم عند حديثي الولادة
- تشوهات الجهاز الهضمي
- حالات الخداج الشديدة (الولادة المبكرة الشديدة) وهذه تعود عدد الخلايا اللمفاوية إلى وضعها الطبيعي مع مرور الوقت
- تأخر النمو داخل الرحم

اختبار مستقبلات الخلايا التائية جيد ولكنه غير مثالي

أثبت اختبار مستقبلات الخلايا التائية عند حديثي الولادة وما يتلوه من قياس عدد اللمفاويات الفرعية أن له فائدة سريرية في العديد من الولايات الأمريكية، فالأطفال الذين لم يعتقد إصابتهم بنقص المناعة المشترك الشديد أو اضطرابات الخلية التائية ذات الصلة تم كشفهم بهذا الاختبار وأحيلوا للتقييم الفوري والعلاج إثر ذلك، وأن تقارير النتائج الناجحة آخذة في الظهور، ومع زيادة تجمع الخبرة المكتسبة وزيادة عدد الولايات التي تبدأ المسح بمستقبلات الخلايا التائية، سيكون من المهم توثيق نتائج البرامج الحالية في الولايات التي تقوم بالمسح حاليًا، وهذا التوثيق لا يشمل فقط تسجيل العدد الكلي للحالات الحادثة بل يجب أن يشمل مجالات الشدة (خفيفة، متوسطة، شديدة) ونسبة حدوث كل نوع من أنواع نقص المناعة المشترك الشديد في التجمعات السكانية والتي تحتاج جميعها إلى معرفة وتحديد مدى وجود وانتشار المرض فيها.

بدأت شبكة بحوث فحص حديثي الولادة (Newborn Screening Translational Research Network) برنامج لتتبع وتسجيل والإبلاغ عن الحالات المكتشفة باختبار مستقبلات الخلايا التائية حتى يمكن تحليل ومقارنة أداء الاختبار فيما بين الولايات الأمريكية وفي أمريكا ككل.

لا تكشف جميع أمراض نقص الخلايا التائية باختبار مستقبلات الخلايا التائية، فالاختبار لا يكشف أمراض الخلايا التائية الناتجة عن خلل تطور هذه الخلايا في التيموس ما بعد نقطة إنتاج حلقة مستقبلات الخلايا التائية من الحمض النووي، وعلى سبيل المثال الأطفال حديثو الولادة ولديهم عوز Zap70 وعوز MHC classII وعوزNF-KB Kappa-b Essential Modulator (NEMO)، كلها لديها مستقبلات الخلايا التائية طبيعية كما وجد ذلك في مريض واحد لديه عوز (ADA) المتأخر الظهور Late onset Adenosin deaminase.

القضايا المستقبلية في الكشف المبكر عن اضطرابات المناعة

الآن وبعد أن أصبح اختبار مستقبلات الخلايا التائية متاحًا وأظهر فعاليته فإنه من المهم البدء به في كل الولايات الأمريكية، ويمكن مع انتشار الاختبار أن نعرف الحدوث الفعلي للمرض بين البشر ويمكن مع تحديد نسبة حدوث كل نوع من أنواع نقص المناعة المشترك الشديد، ويمكن البدء بالتدابير العلاجية والوقائية فورًا لكل المرضي مثل: تعويض نقص الغلوبيولين المناعي والبدء بالمضادات الحيوية الوقائية ومنع إعطاء اللقاحات الفيروسية الحية والحماية من التعرض للعدوى، وفي نفس الوقت العمل في التحضير للعلاج النهائي الناجع، والبروتوكولات المثلى للزراعة في الأطفال الرضع الصغار جدًا (عمر أقل من شهر) والذين لديهم نقص المناعة المشترك الشديد لا تزال مجالًا للخلاف ومثارًا للجدل ولكن مع اختبار الكشف المبكر فإنه يمكن تأسيس هذه البروتوكولات بواسطة (دراسات متشاركة بين المراكز الطبية).