تشخيص ومعالجة أمراض نقص المناعة الخلقية

برنامج التوعية بأمراض المناعة والحساسية

تنويه:

على الرغم من اتخاذ كافة التدابير المناسبة، فإن هذا الكتيب يعتبر بمثابة دليل عام فقط، وليس بديلًا عن استشارة الطبيب والعلاج الطبي الشخصي للمريض. وإن برنامج التوعية بأمراض المناعة والحساسية في قطر يعلن بكل وضوح عن عدم مسؤوليته عن أية خسائرمنها الإهمال أو أضرار أو إصابات شخصية ناجمة عن الاعتماد على المعلومات المذكورة سابقاً.

نشكر هانز أول كريستنسن وسفين فاندروب على مساهمتهما بتزويدنا بالمعلومات المصممة لمساعدتكم.

للمزيد من المعلومات يرجى زيارة الموقع الألكتروني، والتواصل معنا عبر البريد الإلكتروني:

http://aiap.hamad.qa
AIAP@hamad.qa

مؤسسة حمد الطبية
Hamad Medical Corporation
HEALTH • EDUCATION • RESEARCH
صحة • تعليم • بحوث

19-0605

© مؤسسة حمد الطبية ٢٠١٩

الفئة المستهدفة: الأطباء والمرضى.

العلامات والأعراض السريرية لأمراض نقص المناعة الخلقية:

إن التشخيص المبكر والصحيح مهم جداً للحصول على العلاج المناسب وتقديم الدعم الأفضل للمرضى، لكي يتم رفع مستوى جودة الحياة لديهم ولمنع حدوث التلف الدائم لأعضائهم، وعلى الرغم من أن أمراض نقص المناعة الخلقية نادرة الحدوث لكنها حقيقة موجودة في الواقع السريري.

الخمج والالتهاب:

إن الإصابات المتكررة بالعدوى والأخماج هي المشكلة الأكثر شيوعاً فيما يتعلق بأمراض نقص المناعة الخلقية. ونود التنويه إلى أن العدوى تعني اختراق الميكروب أنسجة الجسم والخلايا، بينما الالتهاب يعني التورم والانتفاخ أو الاحمرار.

فالمرضى المصابين بأمراض نقص المناعة الخلقية يتعرضون للإصابة بأخماج متكررة وخطيرة بشكل مستمر ومن الصعب الشفاء منها.

انتشار الأخماج لدى مرضى نقص المناعة الخلقية:

يمكن لأي شخص أن يتعرض للعدوى. فقد يصاب الرضع والأطفال الصغار الأصحاء بالزكام والتهابات في الأذن الوسطى بشكل متكرر، وأيضاً قد يعاني العديد من الأطفال الصغار والشباب من نوبة إلى ثلاث نوبات من التهاب الأذن الوسطى في السنة على الرغم من تمتعهم بجهاز مناعي سليم. ولكن العدوى لدى الأطفال المصابين بنقص المناعة الخلقية يتبع مساراً مختلفاً فقد تحدث العدوى بشكلٍ سريع أو يتعرض الطفل لواحد أو ثلاث أخماج في وقت واحد، أو يعاني الطفل فشلاً في النمو ونقصاً في الوزن نتيجة إصابته بالعدوى.

الأخماج المزمنة:

على الرغم من معالجة مريض نقص المناعة الخلقية بالمضادات الحيوية المناسبة إلا إن العدوى قد تستمر فترة أطول أو تعود مجدداً بمعنى إنها تصبح مزمنة.

ونود التنويه أنه إذا جاءت "itis" في نهاية عضو معين باللغة االإنجليزية فإنها تعني التهاب. ويعتبر كلاً من التهاب الجيوب المزمن sinusitis (التهاب يصيب الجيوب الموجودة في الجبين والفك)، والتهاب الشعب الهوائية المزمن bronchitis (عدوى أو التهاب في السبيل التنفسي) من المشاكل الأكثر شيوعاً بالنسبة لمرضى نقص المناعة الخلقية.

الأخماج الخطيرة التي قد تصيب مرضى نقص المناعة الخلقية:

قد يصاب مرضى نقص المناعة الخلقية بأخماج خطيرة وهي:

- ذات الرئة pneumonia: وهو خمج يصيب أصغر الشعب الهوائية في الرئتين والتي يمكن أن تؤدي إلى نقص مستوى الأكسجين في الدم.
- التهاب السحايا meningitis: عدوى تصيب الأغشية المحيطة بالدماغ والحبل الشوكي، وتشمل الأعراض التالية: حمى، صداع شديد، فقدان الوعي، الغيبوبة وفي أسوء الحالات يؤدي إلى الموت.
- التهاب العظام osteomyelitis: عدوى تصيب نقي العظام وتدمر العظام.
- التهاب النسيج الخلوي الجلدي cellulitis: عدوى خطيرة تصيب النسج الضامة في الجلد.
- انتان الدم blood poisoning: عدوى تصيب الأوعية الدموية وفيها ينتشر الخمج بسرعة في الجسم كله.
- الخراجات (جيوب قيحية) abscesses: والتي تتشكل حول الأخماج في الجلد أو داخل الأعضاء الداخلية.

الأخماج الانتهازية:

- يصاب بعض مرضى نقص المناعة الخلقية بميكروبات عادة ما يتم القضاء عليها من قبل الجهاز المناعي الطبيعي. وتسمى هذه الأخماج باسم "الأخماج الانتهازية"، وذلك لأن الميكروب يستغل وينتهز فرصة ضعف الجهاز المناعي ليتكاثر ويسبب الخمج. وغالباً ما تكون هذه الأخماج مؤشراً على الإصابة بمرض نقص المناعة الخلقية. فعلى سبيل المثال يعتبر المتعضي الذي يسمى بالمكيسة الرئوية من نوع جيروفيسي Pneumocystis jiroveci غير مؤذي عند الأشخاص ذوي المناعة الطبيعية ولكن إذا حدث أي ضعف في الجهاز المناعي فإنها قد تتسبب في حدوث ذات رئة حادة وخطيرة. وهناك متعضي آخر اسمه التوكسوبلاسما toxoplasma هو طفيلي واسع الانتشار وعادة لا يتسبب في حدوث مرض خطير لدى الأشخاص الأصحاء ولكنه يشكل خطراً عند مرضى نقص المناعة الخلقية لأنه قد يؤدي إلى إصابتهم بداء المقوسات، وهو داء خطير ومهدد للحياة لأنه يصيب الدماغ ويسبب الصداع والحمى والشلل وفقدان الوعي والغيبوبة.

تفاعلات المناعة الذاتية وعلاقتها بنقص المناعة الخلقية:

- قد تسبب أمراض نقص المناعة الخلقية مشاكل أخرى في الجهاز المناعي إضافة إلى الأخماج التي تم ذكرها سابقاً وهي تفاعلات المناعة الذاتية حيث يعتبر الجهاز المناعي عن طريق الخطأ الخلايا الخاصة بالجسم والأعضاء كأجسام غريبة، وقد تقوم بمهاجمة نمط واحد من الخلايا أو الأنسجة. على سبيل المثال عندما يهاجم خلايا الدم فإنه يؤدي إلى حدوث فقر الدم anaemia. وعندما تهاجم خلايا البنكرياس فإنها تلحق ضرراً بالخلايا المنتجة للأنسولين مما يؤدي إلى حدوث داء السكري diabetes.
- وفي حالات أخرى يؤثر الجهاز المناعي على عدة أنماط من الخلايا أو الأنسجة مثل التهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis الذي يؤثر على المفاصل أو الذأب الحمامي الجهازي SLE (systemic lupus erythematosus) الذي يؤثر على عدة أجهزة من الجسم منها الجلد والعضلات والكلى وغيرها من الأجهزة مما يؤدي إلى الطفح الجلدي exanthema والألم والتعب والحمى.

الصورة السريرية الكاملة للمرض:

- قد يكون مرض نقص المناعة جزءاً من صورة كبيرة مع العديد من العلامات والأعراض السريرية. فعلى سبيل المثال لا يعاني الأطفال المصابين بمتلازمة CATH٢٢ فقط من غدة صعترية غير متطورة مع نقص الخلايا التائية بل قد يكون لديهم أيضاً عيوب خلقية في القلب، خلل في الغدد جارات الدرقية بالإضافة إلى ملامح الوجه المميزة. وكذلك الفتيان الصغار المصابين بمتلازمة ويسكوت ألدريتش فبالإضافة إلى زيادة قابليتهم للإصابة بالعدوى فقد تتطور لديهم مشاكل نزفية والأكزيما.

العلامات التحذيرية لأمراض نقص المناعة الخلقية:

إذا كان طفلك يظهر واحد أو أكثر من العلامات التالية، يجب عليك استشارة الطبيب حول إمكانية وجود مرض نقص المناعة الخلقية:

- ستة التهابات في الأذن الوسطى أو أكثر خلال السنة الواحدة، أو وجود اختلاطات أو مضاعفات مثل انثقاب مزمن في طبلة الأذن أو التهاب الخشاء mastoiditis.
- الأطفال: الإصابة ب ٢ أو أكثر بالتهاب الجيوب الأنفية الجرثومي خلال السنة الواحدة.
- العدوى التي لا تستجيب للعلاج بالمضادات الحيوية.
- الالتهاب الرئوي الحاد أو الالتهابات المتكررة في الشعب الهوائية السفلى.
- فشل في النمو، مع الإصابة بالعديد من الالتهابات.

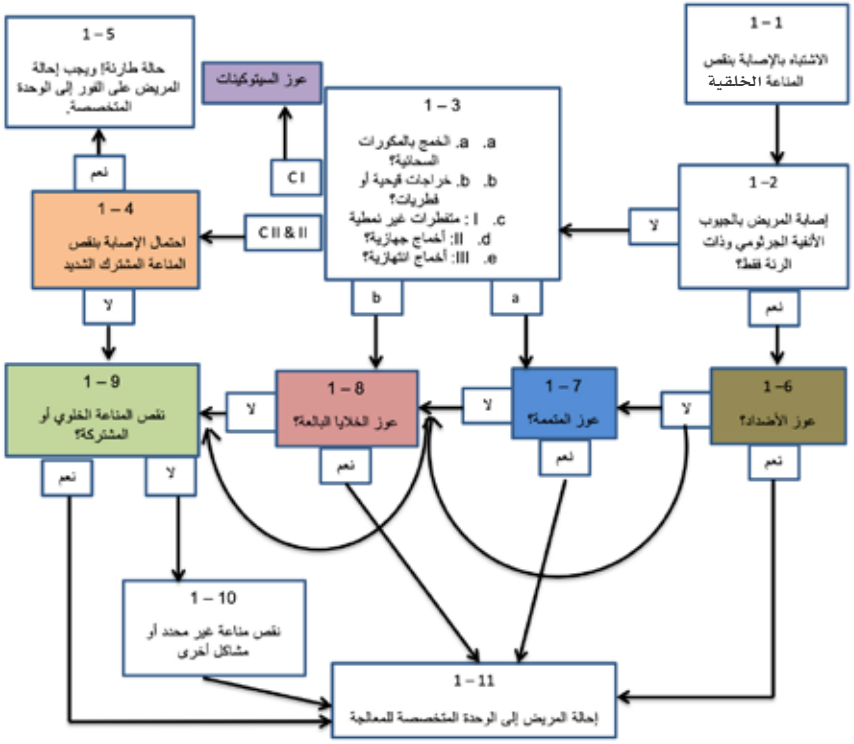
- العدوى الفطرية المزمنة في الفم أو على الجلد (بعد السنة الأولى من الحياة).
- العدوى مع مسار أو سبب غير اعتيادي.
- الالتهابات الداخلية مثل التهاب العظام (خمج نقي العظام)، والتهاب السحايا (عدوى أغشية الدماغ)، وإنتان الدم sepsis (التسمم بالدم)، أو الخراج في الأعضاء الداخلية.
- وجود قصة عائلية لمرض نقص المناعة الخلقية.

أما بالنسبة للبالغين فإذا أظهر واحد أو أكثر من العلامات التالية، يجب عليك استشارة الطبيب حول إمكانية وجود نقص المناعة الخلقية:

- الإصابة ب ٢ أو أكثر بالتهاب الشعب الهوائية والتي تتطلب المضادات الحيوية خلال السنة الواحدة مثل التهاب الأذن الوسطى، التهاب الجيوب الأنفية الجرثومي، التهاب الشعب الهوائية، وذات الرئة.
- العدوى التي لا تستجيب للعلاج بالمضادات الحيوية.
- الالتهابات الداخلية مثل التهاب العظام (خمج نقي العظام)، والتهاب السحايا (عدوى أغشية الدماغ)، وإنتان الدم sepsis (التسمم بالدم)، أو الخراج في الأعضاء الداخلية.
- العدوى مع مسار أو سبب غير اعتيادي.
- وجود قصة عائلية لمرض نقص المناعة الخلقية

التشخيص المخبري لأمراض نقص المناعة الخلقية:

التحريات العامة لتشخيص نقص المناعة الخلقية



في عام ١٩٢٦ قام العالمان L. Syllaba و K. Henner بوصف مرض رنح توسع الشعريات

وفي عام ١٩٢٩ تم تشخيص مرض داء المبيضات الجلدي المخاطي من قبل العالمين E. S. Thrope و H. E. Handley

أما في عام ١٩٣٧ شخص العالم A. Wiskott متلازمة ويسكوت ألدرايتش، وفي عام ١٩٥٠ تمكن الباحثان السويديان E. Glanzmann و P. Riniker من وصف مرض Essential lymphocytophthisis

أما العالم O. C. Bruton فقد اكتشف مرضاً جديداً سماه بفقد الغلوبيولينات المناعية غاما في عام ١٩٥٢

وفي عام ١٩٥٧ فقد تم وصف الداء الحبيبي المزمن من قبل العالم H. Berendes وزملائه

أما في عام ١٩٥٨ فقد تمكن العالم W. H. Hitzing من تشخيص نقص المناعة المشتركة الشديدة SCID، وبالنسبة لعوز المتممة رقم ٢ فقد تم تشخيصه في عام ١٩٦٥ من قبل العالم M. R. Klemperer، وفي عام ١٩٦٥ وصف العالم دي جورج DiGeorge متلازمته.

ونحن الأطباء علينا ألا نقف على أكتاف زملائنا المذكورة أسماؤهم لتشخيص الأمراض المناعية بل يجب العمل بجد واجتهاد لاكتشاف المزيد من المعارف في مجال تشخيص الأمراض، وسوف نلقي نظرة على التشخيص التفريقي لنقص المناعة الخلقية.

١- الأسباب غير المناعية:
الأسباب التالية هي الأكثر شيوعاً للعدوى والأخماج ويجب النظر فيها واستبعادها قبل البدء بالتشخيص:

٢- الأسباب الخارجية:
١. التعرض للعدوى: عن طريق الرعاية اليومية، الحضانة، إلخ.
٢. الظروف النفسية الاجتماعية: السكن، والشدة والضغط النفسي، متلازمة Munchhausen by proxy (حالة مرضية تتصف بالقلق والاهتمام المبالغ فيه من قبل الآباء حول مرض أبنائهم).
٣. التدخين السلبي.

٣- الأسباب الداخلية:
١. الأمراض المتعلقة بنقص المعادن والفيتامينات من الجسم، مثل: عوز الحديد و عوز فيتامين D
٢. المشاكل المرضية في أحد أعضاء الجسم / التشوهات الخلقية، مثل:
- الجلد: التهاب الجلد التأتبي (الربو والأكزيما)
- السبل التنفسية: الربو، التليف الكيسي، جسم أجنبي، خلل الهدبيةciliary defect ، والتشوهات الخلقية
- الأذن: ضخامة الناميات، الحساسية
- أغشية الدماغ: التشوهات الخلقية
- الجهاز البولي: التشوهات الخلقية
- القلب: التشوهات الخلقية
- النسيج العصبي العضلي: ضمور العضلات

ومع ذلك فإن تأكيد وجود الأسباب غير المناعية لا يستبعد احتمال الإصابة بنقص المناعة الخلقية.

إن ٥٠ ٪ من الأطفال الذين يزورون عيادة طبيب الأطفال بسبب إصابتهم بأخماج متكررة يتمتعون بصحة جيدة.
و٣٠٪ من الأطفال يعانون من الحساسية، و ١٠٪ من الأمراض الأخرى.
و١٠٪ فقط مصابون بنقص المناعة الخلقية (الوراثي) أو نقص المناعة الثانوية (المكتسبة).

من الذي سيتم التحري عنه من أجل أمراض نقص المناعة؟

عندما يشير النمط السريري للأخماج المتكررة إلى احتمال وجود مرض نقص المناعة الخلقية، عندئذ يبدأ الطبيب بالتحقيق والتحري من خلال طرح أسئلة حول النمط السريري للمرض لدى المريض والأسرة.

١- القصة المرضية للمريض:

ما هي الأخماج التي أصيب بها المريض سابقاً أو الآن؟ هل كانت تحدث بشكل دوري؟ هل كان يصاب بالأخماج بصورة متكررة وخطيرة ولفترات طويلة؟ هل كان من الصعب معالجتها بالعلاجات القياسية المناسبة؟ وهل كانت هذه الأخماج غير ضارة وتحدث نادراً أو بشكل اعتيادي؟

(عادة ما تكون الأعراض خفيفة وعابرة ويشفى منها المريض تماماً عندما يعاني الطفل ذو المناعة الطبيعية من عدة أخماج).

هل كانت الأعراض ظاهرة في المعدة والأمعاء، أو أعراض عصبية، أو أعراض تفاعلات المناعة الذاتية؟

ومن أجل تسليط الضوء على هذه الأسئلة قد يكون من المفيد متابعة سير المرض بشكل يومي «الأخماج اليومية»، وشهراً بعد شهر.

هل يمكن لنقص المناعة الثانوي أن يفسر سبب الإصابة بعدد كبير من الأخماج ؟ قد يتم تثبيط الاستجابة المناعية الطبيعية من قِبل العديد من العوامل، مثل: سوء التغذية أو نقص التغذية، والجروح، والحروق، وبعض أنواع الأدوية (مثل الستيروئيدات = هرمون قشرة الغدة الكظرية).

ويمكن أيضاً لبعض الأمراض أن تضعف الجهاز المناعي، مثل: سرطان الدم وبعض الأخماج: أخماج كريات الدم البيضاء infections mononucleosis، جدري الماء وفيروس نقص المناعة البشرية HIV. في الواقع يمكن لأي مرض خطير أن يؤثر على الجهاز المناعي.

٢- الفحوصات الفيزيائية الطبية السابقة للمريض:

هل يتغذى الطفل بشكل جيد مع نمو طبيعي في الطول؟ فالطفل الذي يعاني من نقص المناعة يبدو مريضاً وشاحب الوجه. وفي كثير من الأحيان يعاني الطفل من نقص في الوزن وتأخر في النمو والتطور الذهني والعقلي، وقد يكون خجولاً. أما الطفل الذي يبدو نشيطاً وقوياً مع مظهر صحي يكون أقل احتمالاً للشك حول إصابته بنقص المناعة.

ويجب على الطبيب أن يصغي لتغيرات الصوت في الرئتين وأن يبحث عن السلاق في فم الطفل، ويتحرى عن تضخم الطحال أو الكبد أو تورم في المفاصل. بعض الأطفال الذين يعانون من نقص المناعة يفتقرون إلى اللوزتين أو النواميات.

٣- التاريخ المرضي للعائلة:

هل تم تشخيص أي فرد من أفراد الأسرة إصابته بنقص المناعة أو كان عرضة للإصابة بالأخماج بسهولة؟ هل كان هناك وفيات سابقة للرضع في العائلة بسبب الأخماج؟ هل يصاب الفتيان فقط بالمرض؟ هل أحد أقرباء الوالدين مصاب بالمرض؟

ما الذي يجب التحري والاستقصاء عنه؟

هناك مجموعة واسعة وعديدة من الفحوصات والتحاليل المختبرية لتحديد وجود نقص المناعة الخلقية. وإن التحري والاستقصاء في حال الاشتباه بالإصابة بنقص المناعة أمر مهم وضروري لتأكيد تشخيص الإصابة والبدء بالإجراءات والعلاجات المناسبة للمريض.

ومن الاختبارات المختبرية الأولية الواجب إجراؤها:

- الهيموغلوبين.
- تعداد كريات الدم الكامل: يبين هذا التحليل عدد كريات الدم الحمراء والبيضاء وكذلك الصفيحات الدموية. وتعداد الدم التفريقي يميز أنواع مختلفة من كريات الدم البيضاء، الخلايا الليمفاوية، العدلات والحمضات.
- التركيز الكمي للغلوبيولينات المناعية: وتقدر هذه الفحوصات المختبرية مستوى الغلوبيولينات المناعية المختلفة في الدم: الغلوبيولين المناعي ج و الغلوبيولين المناعي م والغلوبيولين المناعي آ. وتختلف المجالات الطبيعية لقيم هذه الغلوبيولينات المناعية مع العمر.
- قياس مستوى الأضداد: يمكن أن يثبت فحص الدم ما إذا كان الدم يحتوي على أجسام مضادة ضد لقاحات معينة، مثل الأجسام المضادة ضد المكورات الرئوية، المستدمية النزلية نوع B والكزاز والدفتيريا.
- قياس مستوى أو عيار مستضدات فيروس العوز المناعي البشري (يجب إجراؤه بعد موافقة المريض).

وينبغي أن تكون نتائج الاختبارات المذكورة أعلاه متاحة ويجب على الأطباء المسؤولين أن يتشاوروا مع طبيب الأطفال أو اختصاصي الطب الباطني واختصاصي علم المناعة قبل إحالة المريض لإجراء اختبارات مناعية متخصصة.

نصائح ميكروبيولوجية:

ومن المهم جداً أن يتم تحديد الكائنات الحية الدقيقة قدر المستطاع.

عينات من القيح، القشع (المخاط والخلايا من الشعب الهوائية)، وعند الحاجة يتم أخذ خزعة من الأنسجة المصابة جراحياً وزراعته في المختبر للكشف عن الميكروب. كما تستخدم التقنيات المناعية والمصلية.

أ) **خمج صديدي أو قيحي** (المسببة بالالتهاب)، الإصابة بالبكتيريا إيجابية الجرام، خارج الخلايا، ومغلفة بالكبسول، والمستدمية النزلية ، والتهاب الكبد A (التهاب الكبد)، والفيروس المعوي (الأمعاء)، كلها تشير إلى الإصابة بعوز الخلايا البائية.

ب) **الفيروسات والفطريات**، المتفطرات (السل)، والبكتيريا سلبية الجرام، المتكيسة الرئوية من نوع جيروفيسي، كلها تشير إلى الإصابة بعوز الخلايا التائية.

ت) **المكورات العنقودية المذهبة**، والبكتيريا سلبية الجرام، وإيجابية الكاتالاز (فوق أكسيد الهيدروجين)، الأسبرجيلوس، كلها تشير إلى الإصابة بعوز الخلايا البالعة.

ث) **الأخماج** الجهازية بسبب الإصابة بالمتفطرات غير النمطية (عائلة من الجراثيم التي تسبب السل)، تشير إلى الإصابة بعوز الإنترفيرون والانترلوكين ١٢.

ج) **خمج صديدي** أو قيحي (المحرضة بالالتهاب)، الإصابة بالمكورات السحائية سلبية الغرام، تشير إلى الإصابة بعوز المتممة.

كما يجد الطبيب ذو الخبرة إشارات استدلالية في مجموعة معينة من التفاصيل، مثل: العمر والجنس، إلى جانب الملاحظات السريرية. فالرضع الذين يعانون من الإسهال وذات الرئة والسلاق، وفشل في النمو، يكونون مصابين بنقص المناعة الخلقية المشترك الشديد SCID. والطفل البالغ من العمر أربع سنوات ويعاني من تورم الغدد الليمفاوية، ومشاكل جلدية وذات الرئة وأخماج عظمية قد يكون مصاباً بالداء الحبيبي المزمن CGD. أما الطفل البالغ من العمر ١٠ سنوات ويعاني من التهاب الجيوب الأنفية، وأخماج في السبيل التنفسي، وتضخم الطحال وأعراض أمراض المناعة الذاتية قد يكون مصاباً بعوز المناعة المتنوع الشائع CVID.

الاختبارات المخبرية المناعية الخاصة:

أ) الفحوصات المختبرية الدالة على وظيفة الخلايا البائية:

- الغلوبيولين المناعي ي
- الغلوبيولين المناعي د
- قياس مستوى أضداد لقاح المكورات الرئوية (إذا كان عمر المريض أقل من سنتين فيعطى له لقاح بريفينار Prevenar®، ولقاح بنيوموفاكس Pneumovax® إذا كان عمر المريض أكثر من سنتين) و لقاح المستدمية النزلية وذلك بعد ٤ أسابيع من التطعيم، وذلك لتقييم مدى نجاح الخلايا البائية للمريض في تشكيل الأجسام المضادة النوعية لكل تطعيم على حدة.
- قياس مستوى أضداد لقاح الدفتيريا والكزاز.
- تحديد الزمرة الدموية أو فصيلة الدم ومستوى إيزوهيماغلوتينين (الأجسام المضادة الطبيعية).
- Somatic hypermutation: يشير هذا الفحص إلى نضج ألفة الخلايا البائية، والتي تعني قدرة ربط الخلايا البائية على الارتباط مع مستضد أو ميكروب معين.
- الأضداد الذاتية.
- تحت أصناف الغلوبيولين المناعي (ج): IgG1، IgG2، IgG3 وIgG4.
- الأضداد المضادة لأضداد الغلوبيولين المناعي آ.

ب) الفحوصات المختبرية الدالة على وظائف الخلايا اللمفاوية:

- التحري عن الواسمات التالية:
  الواسم CD4 خاص بالخلايا التائية المساعدة
  الواسم CD8 خاص بالخلايا التائية السامة
  الواسم CD16/56 CD25+ خاص بالخلايا التائية المنظمة
  الواسم خاص بالخلايا القاتلة بطبيعتها
  الواسم CD19 خاص بالخلايا البائية
  الواسم CD11/18 خاص بالخلايا الوحيدة/الخلايا الحبيبية
- الامتساخ transformation:
  يتم قياس قدرة الخلايا التائية على الاستجابة لمنبهات مختلفة، مثل:
  العناصر المحفزة للنمو وتسمى mitogen (مثل: الراصة الدموية نباتية المنشأ PHA (phetohemaglutinin)، Con A (Poke-week mitogen) PWM)
  مستضدات محددة، مثل: مستضد مشتق البروتين النقي PPD (purified protein derivative)، مستضدات المبيضات البيض، مستضدات المكورات العنقودية المذهبة، مستضدات الايشريشيا كولاي E.coli.
  زراعة خلايا من نفس النوع (زراعة اللمفاويات المختلطة MLC mixed lymphocyte culture)
- تحديد نوع الأنسجة
- أنزيم الأدينوزين دي اميناز adenosine deaminase (ADA):
  وهو أنزيم أساسي للوظيفة الاستقلابية للعديد من خلايا الجسم وخاصة الخلايا التائية، وإن عوزها يؤدي إلى تراكم مواد استقلابية سامة داخل الخلايا اللمفاوية مما يسبب موت الخلايا.
  وأنزيم البورين نيكليوزيد فوسفوريلاز purine nucleoside PNP) (phosphorylase

ج) الفحوصات المختبرية الخاصة بالخلايا البالعة:

- الفحص المجهري للدم المحيطي وتلوينها بملون رايت wright staining من أجل البحث عن الجسيمات الحبيبية النوعية ومتلازمة شيدياك هيغاشي (يوصف بوجود حبيبات كبيرة الحجم داخل العدلات).
- اختبار زرقة النتروتترازوليوم (nitroblue tetrazolium (NBT (لكشف قدرة الكريات البيض المعتدلة على قتل الجراثيم).
- اختبار قياس الهبة التأكسدية للمعتدلات المفعلة وذلك باستخدام صبغة الرودامين ثنائي الماء DHR (Dihydrorohodamine) ١٢٣ باستخدام جهاز التدفق الخلوي.
- اختبار التصاق وهجرة الكريات البيض المعتدلة والانجذاب الكيميائي chemokinesis.
- اختبار البلعمة للخلايا الحبيبية لجسيمات اللاتكس المطهوة.
- الأجسام المضادة للخلايا الحبيبية.

د) الفحوص المختبرية الخاصة بالسيتوكينات:

- اختبارات خاصة بوظيفة السيتوكينات:
  اختبار مسار إنتاج الإنترفيرون غاما وإشارات الانترلوكين ١٢
  اختبار مسار إشارات المستقبلات الشبيهة بسيقان القطن TLR.
- التحليل الجيني لجينات معينة، مثل:
  STAT 1 و STAT 3
  TYK2
  IRAK4
  NEMO
  MyD88

ه) الفحوص المختبرية الخاصة بجهاز المتممة:

- اختبار قياس انحلال متممة الدم الكلي haemolytic complement للسبيل الكلاسيكي والبديل.
- مثبط إستراز المتممة C1.
- اختبار كشف وتحديد عنصر المتممة الناقص والمصاب بالخلل.
- C3b وC4.
- التحديد الجيني وتركيز المانوز المرتبط مع الليستين MBL.
- تركيز البروبيردين.

و) التحاليل الجينية:

- تحليل الصبغيات
- تحليل الحمض النووي DNA

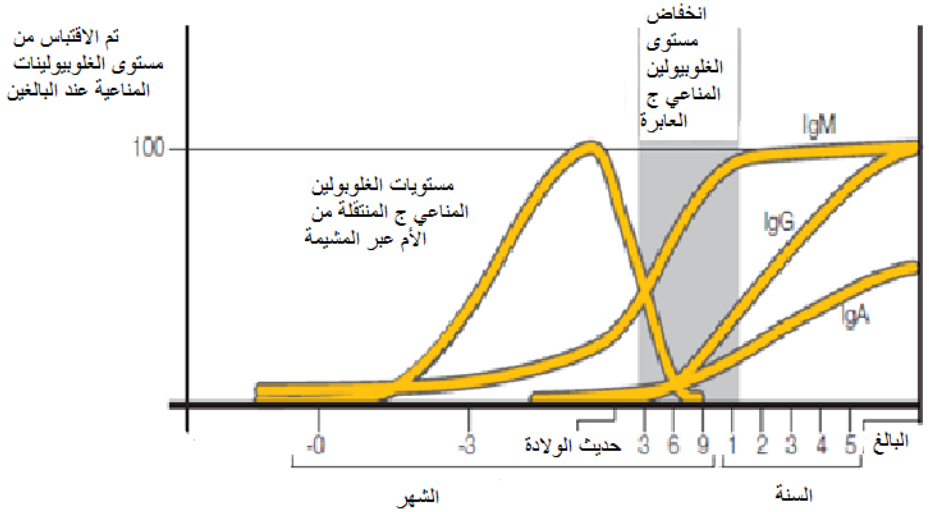
ز) التشخيص ما قبل الولادة:

قد يتم اكتشاف بعض أمراض نقص المناعة الخلقية قبل الولادة. فمن المستحسن التحري قبل الولادة للعائلات التي لديها بالفعل طفل مصاب بنقص المناعة الخلقية.

هناك عدة طرق للحصول على خلايا مفيدة لتشخيص الحالات ما قبل الولادة، فمن الممكن أخذ خلايا من النسيج المشيمي في الأسبوع التاسع والعاشر من الحمل، كما يمكن بزل السائل الأمينوسي (أخذ عينة من السائل الذي يحيط بالجنين) في الأسبوع الرابع عشر من الحمل أو في وقت لاحق والتي توفر معلومات هامة عن أمراض نقص المناعة الخلقية المحتملة عن طريق تحري خلايا من الجنين. وبعد الأسبوع الثامن عشر من الحمل فمن الممكن أن تأخذ عينات من دم الجنين.

إن اختبارات ما قبل الولادة تجعل من الممكن العثور على خلايا غير طبيعية، وفي بعض الحالات العثور على إنزيمات غير طبيعية. إذا تم الكشف عن طفرة جينية في أحد الوالدين أو كليهما، يمكن اختبار الحمض النووي من الجنين لنفس الخلل. في بعض الحالات تشير نتائج اختبارات ما قبل الولادة إلى أن الطفل يمكن أن يعالج عن طريق زرع نقي العظام بعد الولادة مباشرة. وتجري حالياً دراسات حول إمكانية زرع نقي العظام لدى الرضع الذين لم يولدوا بعد، ولكن من غير الواضح ما إذا كانت هذه التقنية ستوفر نتائج أفضل أم لا.

يمثل الشكل التالي مستوى الغلوبيولينات المناعية وعلاقتها بالعمر



يتراجع مستوى تركيز الغلوبولينات المناعية لدى الأطفال حديثي الولادة إلى أدنى مستوى بعمر ستة أشهر.

لدى الأطفال حديثي الولادة مستوى عال من الغلوبولينات المناعية ج، نتيجة انتقاله من الأم إلى الجنين عن طريق المشيمة أثناء الحمل. بعد الولادة يبدأ إنتاج الغلوبيولين المناعي م على الفور، ولكن إنتاج الغلوبيولين المناعي ج لا يبدأ حتى ستة أشهر، ويبدأ الغلوبولين المناعي ج القادم من الأم بالتحلل مما أدى إلى انخفاض في مستوى الغلوبيولين المناعي ج الكلي.

وبالتالي، فإن مستويات الغلوبولين المناعي ج تكون منخفضة من عمر ٣ أشهر إلى سنة واحدة، مما قد يؤدي إلى زيادة قابلية الإصابة بالمرض.

يبين الجدول التالي بعض القيم المختبرية الطبيعية:

التحري عن	العمر	الوحدة	المجال الطبيعي
الهيموغلوبيولين (Fe)	١ – ٤ أيام	ليتر /ميلي مول	٨,٧ – ١٥,٢
	٥ – ١٤ يوماً		٨,٧ – ١٣,٣
	١٥ – ٣٠ أيام		٦,٧ – ١٠,٨
	١ – ٢ شهر		٥,٦ – ١٠,٣
	٣ – ١٢ شهر		٦,٢ – ٩,٠
	١ – ١٤ عاماً		٦,٦ – ٩,٨
	الرجال		٨,٠ – ١١,٠
	النساء		٧,٠ – ١٠,٠
كريات الدم البيضاء	العمر	١٠(٩) / لتر	المجال الطبيعي
	١ – ٧ أيام		٩,٠ – ٣٠,٠
	٨ أيام – ٢ شهر		٥,٠ – ١٩,٥
	٣ شهر – ٣ عاماً		٦,٠ – ١٧,٥
	٤ – ٧ عاماً		٥,٥ – ١٥,٥
	٨ – ١٤ عاماً		٤,٥ – ١٣,٥
	البالغين		٤,٠ – ١٠,٠
الخلايا المعتدلة (العدد الكلي)	العمر	%	المجال الطبيعي
	١ – ٣ أيام		٢٣ – ٥٨٪
	١٥ أيام – ٢ عاماً		١٤ – ٦٧
	٧ – ١٤ عاماً		٣٦ – ٧٧
	البالغين		٤٥ – ٧٥

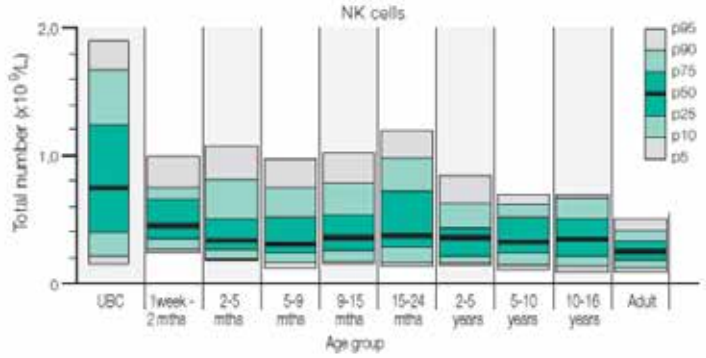
التحري عن	العمر	الوحدة	المجال الطبيعي
الخلايا المعتدلة (العدد الكلي)	١ – ٣ أيام	%	٣–٥
	١٥ أيام – ٢ عاماً		٣–٥
	٧ – ١٤ عاماً		٣–٥
الخلايا اللمفاوية	١ – ٣ أيام	%	٢٦ – ٥٧
	١٥ أيام – ٢ عاماً		٣٥ – ٦٤
	٧ – ١٤ عاماً		١٣ – ٤٣
	البالغين		٢٠ – ٤٥
الصفيحات الدموية	العمر	١٠(٩) / لتر	المجال الطبيعي
	٠ – ٧ أيام		٨٤ – ٤٧٨
	١ أسبوع – ١٤عاماً		١٥٠ – ٤٠٠
	voksne		١٥٠ – ٤٥٠
الغلوبيولين المناعي ج	العمر	لتر/ غرام	المجال الطبيعي
	١ – ٣٠ أيام		٢,٢ – ١٠,٣
	٧ – ١٢ شهر		١,٨ – ٩,٧
	١ – ٣ عاماً		٥,١ – ١٤,١
	البالغين		٦,١ – ١٤,٩
الغلوبيولين المناعي ج١	العمر		المجال الطبيعي
	١ – ٣٠ يوم		٢,٢ – ٩,٤
	٧ – ١٢ شهر		١,٩ – ٥,٤
	١ – ٣ عاماً		٢,٨ – ٧,٣
	البالغين		٤,٢ – ١١,١

التحري عن	العمر	الوحدة	المجال الطبيعي
الغلوبيولين المناعي ج٢	١ – ٣٠ أيام	%	٠,٤ – ٣,٨
	٧ – ١٢ شهر		٠,٣ – ٢,٢
	١ – ٣ عاماً		٠,٣ – ٣,٩
	البالغين		١,٥ – ٥,٩
الغلوبيولين المناعي ج٣	١ – ٣٠ أيام	%	٠,٤ – ١,٥
	٧ – ١٢ شهر		٠,١ – ٠,٨
	١ – ٣ عاماً		٠,١ – ١,١
	البالغين		٠,٣ – ٠,٤
الغلوبيولين المناعي ج٤	١ – ٣٠ أيام		٠,٣> – ٠,٤
	٧ – ١٢ شهر		٠,١> – ٠,٤
	١ – ٣ عاماً		٠,٧> – ٠,٩
	البالغين		١,٩>
الغلوبيولين المناعي آ	العمر	لتر/ غرام	
	المجال الطبيعي		
	١ – ٣٠ أيام		٠,٠١ – ٠,٢
	٧ – ١٢ شهر		٠,١ – ١,١
	١ – ٣ عاماً		٠,٢ – ١,٧
	البالغين		٠,٧ – ٣,٦٥
الغلوبيولين المناعي م	١ – ٣٠ أيام	لتر/ غرام	٠,١٢ – ١,٢
	٧ – ١٢ شهر		٠,٠٤ – ٢,٢
	١ – ٣ عاماً		٠,٦ – ٣,٠
	البالغين		٠,٣٩ – ٢,٠٨

التحري عن	العمر	الوحدة	المجال الطبيعي
الغلوبيولين المناعي د	النساء	لتر/ غرام	١٠,٠ – ٧٤,٠
	الرجال		١٠,٠ – ٥١,٠
الغلوبيولين المناعي ي	newborn	KU/litre	٠,٣>
	١٤ أيام – ١ عاماً		١٥>
	١ – ٦ عاماً		١٠٠>
	٦ – ١٤ عاماً		١٥٠>
	البالغين		١٠٠>
تركيز المانوز الرابط لليستين	البالغين	لتر/ميكروغرام	١٠٠> total) (deficiency low) ١٠٠ – ٥٠٠ (level)
(الخلايا التائية السامة) CD8	<12 months	لتر / ١٠(٩)	١,٤ – ١,٥
	1 – 5 year		١,٣ – ١,٢
	البالغين		٠,١ – ٠,٩

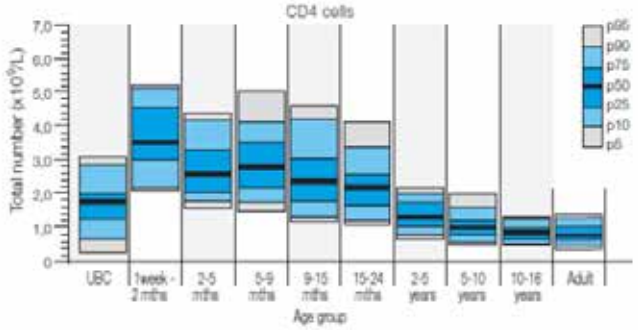
قد يكون للمختبرات الخاصة مجالات طبيعية مختلفة، وقد تختلف الوحدات المستخدمة أيضاً. ونتيجة اختبار الدم الفردية هي جزء من الإجراءات التشخيصية ويتم تقييمها من قبل الطبيب المعالج.

المستويات الطبيعية للمفاويات التائية وخلايا CD٤ والخلايا القاتلة بطبيعتها

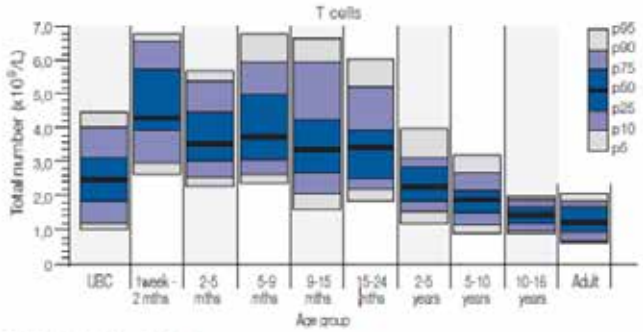


UBC = Umbilical cord blood
p5 = Lowest 5% of normal distribution

Fig III.f.2



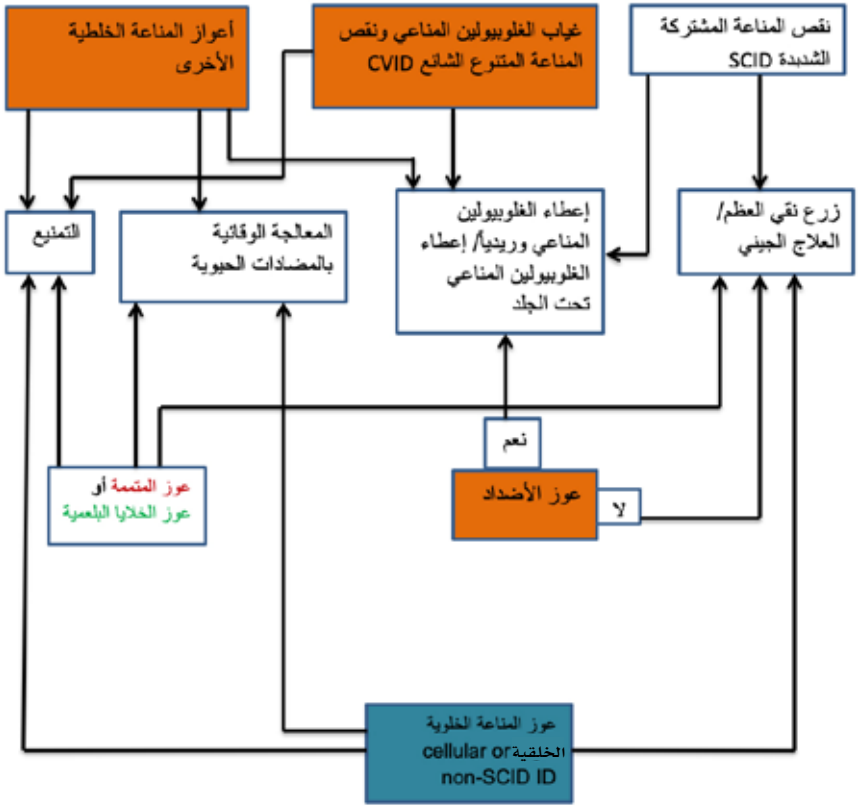
UBC = Umbilical cord blood
p5 = Lowest 5% of normal distribution



UBC = Umbilical cord blood
p5 = Lowest 5% of normal distribution

معالجة أمراض نقص المناعة الخلقية

يمثل المخطط التالي ملخص عن كيفية معالجة أمراض نقص المناعة الخلقية



ملاحظة: العلاج بالسيتوكينات ليست متضمنة في هذا المخطط.

في عام ١٩٥٢ تمكن العالم برتون من معالجة مرضى فقد الغلولوبيولين المناعي عن طريق العلاج بالأضداد أو الغلوبيولينات المناعية (غلوبيولينات غاما). وفي عام ١٩٦٨ تمت أول عملية زراعة الخلايا الجذعية بنجاح من قبل العالم غاتي لطفل مصاب بنقص المناعة المشترك الشديد. أما في عام ١٩٩١ فتمكنت جمعية الداء الحبيبي المزمن الدولية من إعطاء مرضى الداء الحبيبي المزمن CGD حقن الإنترفيرون غاما تحت الجلد لتقوية المناعة وتقليل نسبة الإصابة بالأخماج. وفي عام ٢٠٠٠ أجريت أول تجربة لمعالجة أطفال مصابون بنقص المناعة المشترك الشديد بالعلاج الجيني على يد العالم كافازانا- كالفو وزملائه.

إن الهدف الرئيسي من علاج أمراض نقص المناعة الخلقية هو محاولة تصحيح النقص المناعي الفعلي وليس فقط معالجة الأخماج والالتهابات المتكررة التي يصاب بها المريض. ومن الضروري أن تكون على معرفة ودراية حول زيادة خطر تعرضك لحدوث بعض الاختلاطات الناجمة عن أمراض نقص المناعة الخلقية، مثل: أمراض المناعة الذاتية والسرطان.

ويجب أن تتوفر في المشافي وكذلك مشافي الجامعة المعدات اللازمة لإجراء التدابير والاستقصاءات الضرورية لمرضى نقص المناعة الخلقية.

معالجة الأخماج:

الهدف الأساسي من العلاج هو مكافحة العدوى والخمج الحالي. ولدى الطبيب خيارات متعددة في وصف العديد من المضادات الحيوية (أنتي بيوتكس) المختلفة. فبعض المضادات الحيوية واسعة الطيف، وتؤثر في عدة ميكروبات، في حين أن بعضها الآخر يؤثر بشكل خاص في ميكروبات محددة.

وفي بعض الحالات قد يكون من الضروري دخول المريض إلى المستشفى بهدف تحسين التشخيص الميكروبيولوجي وتكثيف العلاج وإعطاء المضادات الحيوية عن طريق الوريد.

قد يحتاج المريض، بالإضافة إلى المعالجة بالمضادات الحيوية، إلى الأدوية الخافضة للحرارة والمسكنة للألم وبعض الأدوية التي تقلل من تورم الأغشية المخاطية في الأنف والجيوب الأنفية والحنجرة، وبعض الأدوية التي تقلل من لزوجة المخاط في الشعب الهوائية. بالإضافة إلى إمكانية استخدام قناع ضغط الزفير الإيجابي PEP (positive expiratory pressure) والذي يسهّل خروج المخاط والبلغم من الرئتين.

الوقاية من الأخماج:

من المهم والضروري تجنب مصادر العدوى عندما يكون الجهاز المناعي ضعيفاً. ويجب اتخاذ التدابير والاحتياطات المناسبة للوقاية من الإصابة بالأخماج والعدوى ومنها: الحفاظ على النظافة مثل استخدام الصابون للحفاظ على نظافة الجلد وتنظيف الأسنان مرتين على الأقل يومياً، بالإضافة إلى اتباع نظام غذائي صحي متوازن وتناول الفيتامينات المفيدة والضرورية للجسم.

وعلى كل شخص مصاب بنقص المناعة تجنب الاتصال غير الضروري مع مصادر العدوى. فمن المستحسن الابتعاد عن الناس المصابين بالرشح أو غيرها من الأخماج وتجنب الأماكن المزدحمة.

من ناحية أخرى، يتوجب على المريض تجنب التعب الزائد. وعلى الأطفال الصغار البقاء في المنزل، ولكن الأطفال الأكبر سناً يمكنهم الذهاب إلى الحضانة والمدرسة واللعب في مجموعات صغيرة وممارسة النشاطات الرياضية.

يمكن للطبيب أن يبدأ العلاج الوقائي بجرعة منخفضة من المضادات الحيوية لمدة طويلة وبشكل مستمر، بهدف تجنب إصابة المريض بمضاعفات واختلاطات، مثل: الصمم وصعوبة التنفس الدائمة.

عندما يكون الطفل، المصاب بنقص خطير في الخلايا التائية، معرضاً لخطر الإصابة بذات الرئة الناجم عن المتكيسة الرئوية مَن نوع جيروفيسي فإن العلاج الوقائي المناسب هو تراي ميثوبريم + سلفاميتوكسازول.

معالجة نقص المناعة الخلقية:

لم يمض وقت طويل منذ اكتشاف بعض العلاجات الممكن القيام بها لمعالجة أمراض نقص المناعة. فقد طور العلماء عدة خيارات للمعالجة. ولا يوجد علاج معياري لجميع حالات أمراض نقص المناعة. ولكن بشكل عام، غيرت خيارات العلاج المتوفرة حالياً سوء إنذار المرض إلى أمل في التحسن والشفاء.

زراعة نقي العظم:
تعتبر عملية زرع نقي العظم (BMT) فرصة لعلاج كامل وطويل الأمد بالنسبة لمرضى نقص المناعة التي يمكن أن تكون قاتلة. ومبدأ الزرع هو أن يتم نقل الخلايا الجذعية من نقي أو نخاع العظام الكبيرة للمتبرع ومن ثم نقلها إلى المريض المضيف (المُستَقبِل أو المتلقي).

في عام ١٩٦٨ تم إجراء أول عملية زرع نقي العظم لأكثر من ١٠٠٠ طفل مصاب بأمراض نقص المناعة وتشمل: نقص المناعة المشتركة الشديدة، متلازمة ويسكوت ألدريتش، عوز التصاق كريات الدم البيضاء وغيرها من الأمراض نقص المناعة، وقد أظهرت نتائج الزرع تحسناً ملحوظاً في صحة المرضى وشفاءً من الأخماج وزيادة في الوزن والنمو والعيش حياة طبيعية.

ولكن لسوء الحظ، لا تكون جميع عمليات زرع نقي العظم ناجحة. ومن أجل أن تكون ناجحة يجب أن يكون النمط النسيجي للمتبرع متطابقاً للنمط النسيجي للمريض. وهذا يعني أن تكون مستضدات الكريات البيض البشرية HLA، والتي تعتبر سمة مميزة للنمط النسيجي، للمتبرع والمريض المتلقي متطابقة تماماً أو متطابقة تقريباً.

وتوافق المستضدات مهم جداً في تحديد فرصة نجاح الزراعة وتخفيض خطورة حدوث داء الطعم ضد المضيف (GVHD)، حيث يتم تمييز الخلايا الجذعية المزروعة من قبل الجهاز المناعي للمريض على إنها أجسام غريبة ويقوم بمهاجمتها وبالتالي فشل الزرَاعة.

وفي بعض الأحيان يكون من الصعب إيجاد متبرع متطابق، ولكن حالياً أصبح إيجاد المتبرع المطابق سهلاً من خلال وسائل التكنولوجية الحديثة وقاعدة البيانات للمتبرعين بخلايا نقي العظم. وعادة ما يتم إيجاد متبرع مطابق لمستضدات الكريات البيض بين أفراد ذوي درجة قرابة من العائلة وخاصة الأخوة والأخوات.

إذا لم يمكن إيجاد المتبرع المتطابق كاملاً، فمن الممكن أحياناً استخدام أحد الوالدين

كمتبرع، فكل واحد من الوالدين لديه النصف من نفس الأليلات التي لدى المريض، ويسمى الوالد (halpoidentical) للمريض أو متماثل النمط الأحادي للمريض. ولكن قد تظهر بعض مشاكل عند إجراء هذا النوع من الزراعة حيث إن الخلايا التائية الناضجة المأخوذة من الوالد ستكون قادرة على تمييز آليات مستضدات الكريات البيض النوعية والفريدة للمريض وبالتالي ستسبب داء الطعم ضد المضيف وتهاجم أعضاء المريض. ولمنع حدوث ذلك تتم إزالة الخلايا اللمفاوية التائية الناضجة من النقي المتبرع به (تسمى هذه العملية بتنضيب الخلايا التائية) قبل حقن الخلايا الجذعية في المريض، وبعد إزالة الخلايا التائية تنخفض خطورة داء الطعم ضد المضيف بشكل ملحوظ. وتستغرق هذه العملية حوالي ٤ أشهر قبل الزراعة مما يزيد من خطر التعرض للأخماج الانتهازية. وعلى الرغم من وجود تلك المشاكل المذكورة فإن هذه الزراعة أنقذت حياة الكثير من الأطفال.

تعتبر عملية زرع نقي العظم فعالة بشكل خاص في مرضى نقص المناعة المشترك الشديد، وذلك لأن الأطفال الذين يعانون من نقص المناعة المشترك الشديد ليس لديهم، أو لديهم نسبة قليلة جداً، من الخلايا التائية، والتي قد تهاجم الخلايا المزروعة وبالتالي رفضه.

وحتى نمنع هذا الرفض يجب أن يخضع معظم المرضى للعلاج الإشعاعي أو العلاج الكيميائي أو كليهما قبل الزراعة، وذلك حتى يتم قتل الخلايا التائية النشطة للمريض المتلقي للزرع، ولكن ذلك يؤدي إلى تدمير الجزء المتبقي من جهازهم المناعي، وبالتالي يزيد من خطر إصابة المريض بالأخماج.

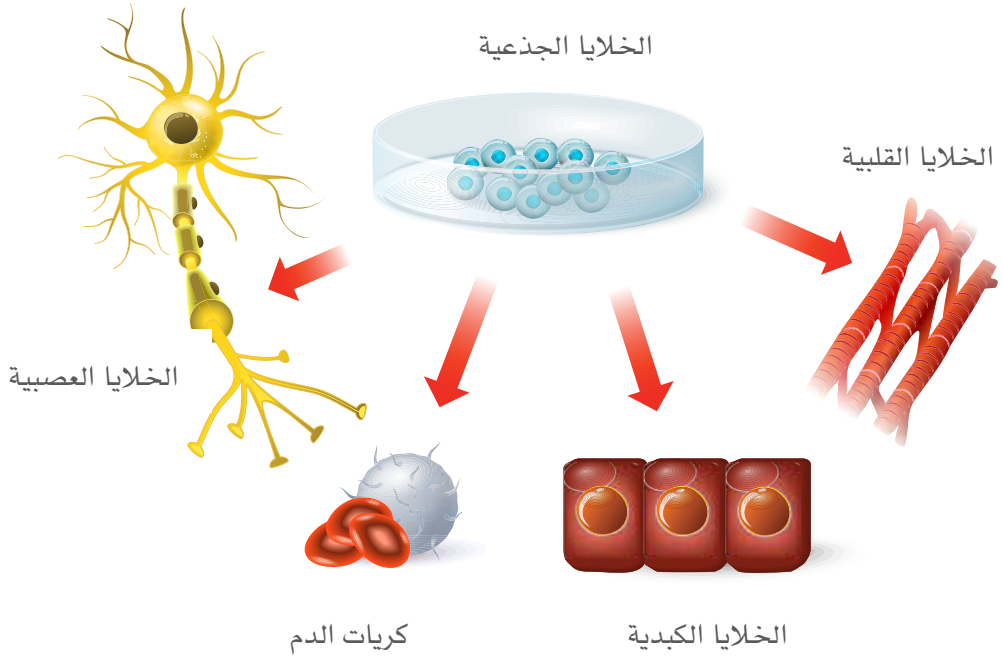
وعلى الرغم من ضرورة وجود متبرع متطابق الHLA لنجاح عملية الزرع فليس كل عمليات زرع من متبرع متطابق كامل تكون ناجحة. فقد أظهرت الدراسات أن أفضل النتائج تتحقق عندما يكون الطفل صغيراً، ويتمتع بصحة جيدة، ولا يعاني من أي أخماج خطيرة في فترة إجراء عملية الزرع.

إن نسبة خطورة تطور السرطان بعد زرع نقي العظم ضئيلة جداً.

زرع الخلايا الجذعية:
يمكن الحصول أيضاً على الخلايا الجذعية من دم الحبل السري، حيث يتوفر الكثير منها.

هذه الخلايا الجذعية "الخلايا الأم" تعيش لفترات طويلة والتي يمكنها أن تتكاثر وتنقسم باستمرار وفي كل الأوقات.

ويمكن أخذ الخلايا الجذعية من دم الحبل السري والمشيمة بعد الولادة مباشرة، عندما يتم ربط الحبل السري وقطعه، ومن ثم يتم تنميط الدم وتجميده وتخزينه. ويمكن استخدامه في وقت لاحق لمرضى نقص المناعة الخلقية والذين لديهم تطابق مع الجهة المتبرعة.



الخطة المعيارية لزرع خلايا جذعية بين الأفراد من نفس النوع Allogenic :

التوقيت	الإجراء
٧ – ٩ أيام قبل زرع الخلايا الجذعية	معالجة مسبقة بالعلاج الكيماوي أو العلاج الإشعاعي
يوم الصفر	قبول المريض في المستشفى من غير إعطائه كريات الدم البيضاء
من يوم الصفر إلى ٣ – ٤ أسابيع	عزل المريض وإعطاؤه معالجة وقائية بالمضادات الحيوية، وعند الحاجة يمكن نقل الدم إلى المريض
بعد حوالي٣ – ٤ أسابيع من يوم الصفر	إخراج المريض من المستشفى
من يوم الصفر إلى ٣ أشهر بعد الخروج من المستشفى	زيارة عيادات المرضى الخارجية للمتابعة أسبوعياً
بعد حوالي ٣ أشهر	إيقاف المتابعة الأسبوعية
من ٣ – ٦ أشهر	زيارة العيادات الخارجية عند الحاجة للأدوية
بعد حوالي ٦ أشهر	إيقاف زيارة العيادات الخارجية والأدوية

Allogenic*: زرع الخلايا الجذعية بين الأفراد من نفس النوع ولكن بوجود اختلاف جيني.

وقد استخدم الأطباء الخلايا الجذعية من الحبل السري لعلاج العديد من أمراض الدم المختلفة لدى الأطفال. وبشكل عام يتم الحصول على الدم لهذه العلاجات من بنوك دم الحبل السري.
وأظهرت نتائج البحوث أن الخلايا الجذعية من دم الحبل السري لا تحتاج إلى درجة "تطابق" كاملة بين المريض والمتبرع مقارنةً مع زرع نقي العظم.

ومن أمراض نقص المناعة والتي يتم علاجها بزراعة الخلايا الجذعية:
أعواز الخلايا الليمفاوية (الخلايا التائية والخلايا القاتلة بطبيعتها)
أعواز الخلايا البلعية (الخلايا الحبيبية)

العلاج الجيني:
العلاج الجيني هو أخذ الخلايا الجذعية من المريض نفسه وعلاج الخلل الجيني في هذه الخلايا بإضافة نسخة طبيعية من الجين المسبب للمرض وذلك عن طريق زرع هذه الخلايا برفقة الفيروس الذي يحمل الجين الحقيقي ولديه القدرة على اختراق الخلايا وإدخال الجينوم في الحمض النووي للخلايا الجذعية، ثم إعادة حقن هذه الخلايا في جسم المريض بعد أن أصبحت سليمة بتأثير الفيروس وقادرة على الانقسام والتكاثر والعيش لمدة طويلة.

يعد العلاج الجيني بديلاً منقذاً لحياة المرضى المصابين بأمراض نقص المناعة الخلقية الشديدة والذين ليس لديهم شقيق مطابق ليتبرع لهم بالنقي.

استخدم العلاج الجيني حتى الآن في علاج نقص المناعة المشترك الشديد الموروث على الصبغي (SCIDX1) ونقص المناعة المشترك الشديد الناتج عن عوز الأدينوزين ثنائي الأمين (ADA-SCID).

العلاج الجيني لنقص المناعة المشترك الشديد الموروث على الصبغي SCIDX1:
تم إجراء العلاج الجيني لعشرة مرضى مصابين بنقص المناعة المشترك الشديد الموروث على الصبغي X (والذي يسمى أيضاً بعوز السلسلة غاما في مستقبلات الخلية التائية) في فرنسا باستخدام تقنية العلاج الجيني:

الخطوة الأولى: عزل الخلايا الجذعية المولدة للدم الخاصة بالمريض والخلايا السلفية +CD34 من نقي المريض العظمي أو من الدم المحيطي.

الخطوة الثانية: يتم فصل الخلايا +CD34 عن بقية الخلايا بتقنية الحبيبات المغناطيسية magnetic bead.

الخطوة الثالثة: تفعيل الخلايا +CD34 بمزيج من السيتوكينات (عوامل النمو) لمدة ٤٨ ساعة.

الخطوة الرابعة: دمج الخلايا +CD34 مع الفيروسات التقهقرية MFG retrovirus القادرة على اختراق الخلايا وإدخال الجينوم المشفر للسلسلة غاما إلى الحمض النووي للخلايا +CD34.

الخطوة الخامسة: تنقسم الخلايا +CD34 التي أصبحت حاملة لجين السلسلة غاما وتورثها إلى خلايا الإبنة ومنها إلى الحفيدة، وبعد ثلاث دورات من الانقسام يتم حقن المريض بهذه الخلايا.

أجريت في المملكة المتحدة تجربة مماثلة للتجارب الناجحة التي أجريت في فرنسا في عام ٢٠٠٠. من بين ٢٠ طفلاً كان العلاج الجيني لدى ١٧ طفلاً ناجحاً وكافياً لترميم وإعادة بناء الخلايا التائية والخلايا القاتلة بطبيعتها وزيادة في وزن وطول الأطفال، وتحسن ملحوظ في المناعة الخلطية من خلال زيادة إنتاج الأجسام المضادة.

ولكن اثنين فقط من المرضى كانت الاستجابة المناعية غير كافية لديهم.

وللأسف خمسة من هؤلاء المرضى ال١٧، أربعة منهم فرنسيين، توفي واحد منهم، وبريطاني واحد، تطور لديهم سرطان الدم (لوكيميا). ويعتقد أن سبب حدوث السرطان هو نتيجة لعملية تسمى insertional mutagenesis، وهو تعبير شاذ عن جينة proto-oncogene وLMO2 المسببة للسرطان. وقد يكون السبب نتيجة استخدام نمط معين من الناقلات التي تفضل إدخال الحمض النووي بالقرب من الجينات الورمية والجينات التي تتحكم بالنمو.

تم إيقاف العمل على هاتين التجربتين، ويجرى حالياً العديد من الاستراتيجيات في عدة مختبرات في العالم بهدف تحسين سلامة العلاج الجيني وإدخال تعديلات في ناقلات فيروسية أخرى غير الفيروسات التقهقرية لتصبح أكثر أماناً. وقد تم إنشاء ناقلات غير فعالة ذاتياً (SIN (self-inactivating)، والتي تم حذف المعززات promoters الفيروسية القوية المرتبطة بالناقل مما يجعل هذه الفيروسات أقل قدرة على تعزيز التعبير عندما تندمج مع الحمض النووي بالقرب من الجينات الورمية. وهناك اهتمامات بمجالات أخرى وهي استخدام معززات جينات وأنسجة خاصة بهدف التعبير عن نسخة طبيعية من الجين في الأنسجة المحددة.

العلاج الجيني لنقص المناعة المشترك الشديد الناجم عن طفرة في الجين المرمز لإنتاج أنزيم أدينوزين دي امیناز (ADA-SCID):

على عكس الأشكال الأخرى من نقص المناعة المشترك الشديد، المرضى الذين يعانون من عوز الأدينوزين دي اميناز يمكن علاجهم جزئياً عن طريق العلاج بالتعويض الأنزيمي حتى إذا كانت عملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم متوفرة. ومع ذلك، إذا كان المعطي غير متاحاً، فإن العلاج المستمر والباهظ الثمن مع دواء PEG – ADA (البولي ايثيلين غليكول – أدينوزين دي اميناز) ليست كافية وفعالة لزيادة عدد الخلايا التائية والبائية والخلايا القاتلة بطبيعتها، وغالباً ما يكون العلاج التعويضي بالغلوبولينات المناعية ضرورياً.

ولذلك بدأت تجارب العلاج الجيني لهذا الخلل في عام ١٩٩٠. ولكن كانت نتائج إعادة بناء الوظيفة المناعية مخيبة للآمال. وقد يكون السبب هو استمرار العلاج بالتعويض الأنزيمي PEG – ADA، الذي يقوم بتدمير أي خاصية انتقائية لتصحيح الخطأ الجيني للخلايا.

وقد أجريت دراسة حديثة في ميلانو ولندن من غير معالجة المرضى بالتعويض الأنزيمي غير المتجانس exogenous enzyme replacement، وإجراء العلاج الكيميائي للمرضى قبل إعادة الخلايا الجذعية المصححة جينياً (وكانت إجراءات نقل الجين الصحيح إلى الخلايا الجذعية مماثلة لتلك الإجراءات المستخدمة للعلاج الجيني لنقص المناعة المشترك الشديد الموروث على الصبغي X). وكنتيجة لهذه التجربة تم علاج أكثر من ١٠ مرضى بنجاح حتى الآن دون ظهور آثار جانبية.

ولا تزال البحوث حول ناقلات lentiviral والتي ترمز جين الأنزيم أدينوزين دي اميناز قائمة حتى الآن.

العلاج التعويضي بالغلوبيولينات المناعية:

يتم تحضير الغلوبيولين من البلازما المقطوفة من آلاف المتبرعين والذين يتم فحصهم بعناية للتأكد من أنهم بصحة جيدة ولا توجد لديهم أمراض خمجية معدية معينة. وتحتوي البلازما على مجموعة واسعة من الغلوبيولينات المناعية النوعية للعديد من الميكروبات.

ولإنتاج الغلوبيولين يتم إزالة كريات الدم البيضاء والحمراء من دم المتبرع للحصول على البلازما ومن ثم يتم تنقية الغلوبيولينات المناعية كيميائياً من البلازما في سلسلة من المراحل، ويكون المنتج النهائي في هذه العملية الغلوبيولين المناعي (ج) مع كميات قليلة من الغلوبيولين المناعي (م) والغلوبيولين المناعي (آ).

وقبل البدء بمعالجة مرضى عوز الغلوبيولين المناعي (آ) بالعلاج التعويضي بالغلوبيولينات المناعية يجب التأكد من عدم وجود أضداد مضادة للغلوبيولين المناعي (آ)

هناك طرق متعددة لإعطاء الغلوبيولين المناعي، وهي: الشكل العضلي (IMIG) (عن طريق الحقن العميق في العضلات)، التسريب الوريدي (IVIG)، والحقن ببطء تحت الجلد (SCIG).

يؤدي التسريب المنتظم وبالجرعات المناسبة (٠,٤ – ٠,٨ جم/كجم/الشهر) إلى زيادة مستوى الغلوبيولين المناعي (ج) في دم المريض إلى المستوى الطبيعي والمناسب للوقاية من الأخماج (٥ – ٨ جم/ل). وأثناء المعالجة يتم مراقبة تركيز الغلوبيولين المناعي (ج) مرة على الأقل في السنة وذلك قبل التسريب التالي مباشرة.

بالإضافة إلى ذلك يتم أخذ عينة الدم لفحص وظيفة الكلى والكبد والتهاب الكبد الفيروسي C وA وB (بواسطة تقنية بلمرة التفاعل المسلسل polymerase chain reaction PCR).

يكون التسريب الوريدي (IVIG) الشكل الأنسب بالنسبة للأطفال، وذلك بسبب إمكانية إعطاء جرعة عالية من الغلوبيولين كل ٢ – ٤ أسابيع في المستشفى، ويكون الألم المترافق أقل مما هو عليه من الحقن العضلي.

أما بالنسبة للحقن تحت الجلد فيمكن إعطاؤها للمرضى كبار السن في المنزل بواسطة مضخة إلكترونية صغيرة والتي تقوم بحقن كميات صغيرة من الغلوبيولين تحت الجلد وذلك عدة مرات بالأسبوع.

العلاج بالسيتوكينات:

العلاج بالسيتوكينات هي وسيلة جديدة إلى حد ما لعلاج أمراض نقص المناعة. حيث يتم حقن السيتوكينات تحت الجلد. وهي مواد كيميائية طبيعية، تنتج من خلايا مناعية. فعلى سبيل المثال يمكن استخدام الإنترفيرون غاما، والذي ينتج بشكل طبيعي أو اصطناعي من قبل خلايا مناعية، لوقاية مرضى الداء الحبيبي المزمن من الأخماج المتكررة.

تحفيز إنتاج المعتدلات:

هناك نوع من أمراض نقص المناعة يتزامن مع انخفاض عدد الخلايا الحبيبية المعتدلة، إما لأنها تدمر من قبل عمليات المناعة الذاتية أي إنتاج أضداد ضدها أو لأنها لا تنتج بأعداد كافية.

ويمكن معالجة بعض الحالات عن طريق حقن عوامل النمو، التي تحرض وتحفز إنتاج المعتدلات.

ومن عوامل النمو المستخدمة عامل تحفيز مستعمرات المحببات- البالعات GM-CGF وهي مادة كيميائية طبيعية تحفز تطور خلايا الدم، ومن بينها خلايا الدم البيضاء المعروفة باسم الخلايا الحبيبية والبالعات.

وهناك أيضاً عامل تحفيز مستعمرات المحببات G-CGF والتي تحفز إنتاج الخلايا الحبيبية مما يؤدي إلى زيادة في عدد الخلايا الحبيبية في الدم.

أسئلة متعددة الخيارات

١) تعد أمراض نقص المناعة الخلقية أكثر شيوعاً من أمراض نقص المناعة الثانوية:

- نعم
- لا

٢) الأسباب غير المناعية لمشاكل الأخماج:

- يجب استبعادها قبل التحري عن مرض نقص المناعة الخلقية.
- لا يتم اعتبارها إنها مترافقة مع أمراض نقص المناعة الخلقية.

٣) عادة ما يتضمن نقص المناعة الخلقية فقط وظيفة واحدة من الجهاز المناعي:

- نعم
- لا

٤) أي من الميكروبات التالية تعتبر ميكروبات انتهازية:

- المكورات السحائية Meningococci
- المكورات العقدية بيتا الحالة للدم فئة آ-A haemolytic streptococci group
- المكورات الرئوية Pneumococci
- الخمائر Yeasts
- المتكيسة الرئوية من نوع جيروفيسي Pneumocystis jiroveci

٥) غالباً ما تظهر أعراض أمراض المناعة الذاتية عند مرضى نقص المناعة الخلقية:

- نعم
- لا

٦) تشير الإصابة بأخماج المكورات السحائية إلى:
- عوز الخلايا البائية
- عوز الخلايا التائية
- عوز الخلايا البالعة
- عوز المتممة
- عوز الإنترفيرون والانترلوكين ١٢

٧) تشير الإصابة بأخماج الفطريات والخراجات القيحية إلى:
- عوز الخلايا البائية
- عوز الخلايا التائية
- عوز الخلايا البالعة
- عوز المتممة
- عوز الإنترفيرون والانترلوكين ١٢

٨) تشير الإصابة بالجيوب الأنفية الجرثومي وذات الرئة إلى:
- عوز الخلايا البائية
- عوز الخلايا التائية
- عوز الخلايا البالعة
- عوز المتممة
- عوز الإنترفيرون والانترلوكين ١٢

٩) تشير الإصابة بالفيروسات، الفطريات، المتفطرات، الجراثيم سلبية الغرام، المكيسة الرئوية من نوع جيروفيسي إلى:
- عوز الخلايا البائية
- عوز الخلايا التائية
- عوز الخلايا البالعة
- عوز المتممة
- عوز الإنترفيرون والانترلوكين ١٢

١٠) تشير الإصابة بأخماج الجهازية بالمتفطرات غير النمطية إلى:
- عوز الخلايا البائية
- عوز الخلايا التائية
- عوز الخلايا البالعة
- عوز المتممة
- عوز الإنترفيرون والانترلوكين ١٢

١١) أي من أمراض نقص المناعة الخلقية يمكن معالجتها بزرع نقي العظم؟
- عوز الخلايا التائية
- عوز الخلايا البائية
- عوز الخلايا البلعمية
- عوز مستقبل الإنترفيرون غاما

١٢) أي من أمراض نقص المناعة الخلقية يمكن معالجتها بالعلاج الجيني؟
- عوز الأدينوزين دي أميناز
- عوز مستقبل السلسلة غاما الشائع
- الداء الحبيبي المزمن CGD

١٣) أي من أمراض نقص المناعة الخلقية يمكن معالجتها بغاما غلوبيولين؟
- عوز الخلايا التائية والبائية المشترك
- عوز الخلايا البائية
- عوز الخلايا البلعمية
- عوز المتممة
- عوز مستقبل الإنترفيرون غاما الجزئي

١٤) أي من أمراض نقص المناعة الخلقية يمكن معالجتها بالانترفيرون غاما؟
- عوز الخلايا التائية
- عوز الخلايا البائية
- عوز الخلايا البلعمية
- عوز المتممة
- عوز مستقبل الإنترفيرون غاما الجزئي/ عوز الانترلوكين ١٢