أمراض المناعة

الجهاز المناعي
وأمراض المناعة بشكل مبسط

د. مهدي العادلي

استشاري أمراض المناعة والحساسية
برنامج التوعية بأمراض المناعة والحساسية
مؤسسة حمد الطبية، الدوحة – قطر

حقوق النشر © 2014 بمؤسسة نقص المناعة IDF

هذه الترجمة تمت بترخيص من مؤسسة نقص المناعة IDF ومن قبل جهة خارجية مستقلة ليست جزءاً من مؤسسة نقص المناعة IDF، ورغم كل الجهود المبذولة لحفظ المعنى ودقة الترجمة فإن مؤسسة نقص المناعة IDF لا تضمن دقة واعتماد الترجمة وتوافق المعلومات العلمية الواردة فيها مع تاريخ إصدار هذا الكتاب، ولا تتحمل مؤسسة نقص المناعة IDF أي مسؤولية ناتجة من عدم دقة واعتماد الترجمة وتوافق المعلومات العلمية الواردة فيها مع تاريخ إصدار هذا الكتاب، الاعتماد على محتويات هذه الترجمة مسؤولية شخصية.

Copyright © 2014 by Immune Deficiency Foundation

This translation was created by an entity other than IDF. As such, while every effort is made to ensure the accuracy of the translation IDF does not warrant the accuracy, reliability, or timeliness of any information translated and shall not be liable for any losses caused by reliance on the accuracy, reliability, or timeliness of such information. Any person or entity who relies on this translation does so at his or her own risk.

مقدمة النسخة العربية

د. مهدي العادلي

استشاري أمراض المناعة
والحساسية
برنامج التوعية بأمراض المناعة
والحساسية
مؤسسة حمد الطبية
الدوحة – قطر

{وَقُلِ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ}
[التوبة:105]

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته، اما بعد:

أمراض نقص المناعة الأولية يولد بها الطفل، ويرثها غالبًا عبر الجينات وتزداد نسبة حدوثها في المناطق التي يكثر فيها زواج الأقارب ومنها بلادنا العربية والإسلامية أكثر من غيرها من البلدان.

على مدى سنوات ممارستي للطب وطب المناعة خاصة، لاحظت مدى حاجة مجتمعاتنا العربية إلى كتاب سهل الكلمات وقريب بألفاظه ومضمونه من عامة الناس ليتكلم عن أمراض نقص المناعة الأولية بأسلوب يمكن تقبله، ويرشد المرضى وأهلهم إلى الطريق الأمثل في العناية والرعاية، فهؤلاء المرضى مميزون في حاجاتهم الحيوية لحماية حياتهم.

وقد حاول هذا الكتاب تلخيص المعلومات المناعية المعروفة حتى نهاية عام 2013، وتوفيرها للمرضى في الولايات المتحدة الأمريكية والعالم عبر موقع مؤسسة نقص المناعة وإن كان الكتاب موجهًا للمرضى في الولايات المتحدة، وهذا ما يمكن ملاحظته بوضوح عند قراءة الكتاب، فالطبعة الأولى من هذا الكتاب صدرت في عام 1987 ووزعت عشرات الآلاف من النسخ، وترجم جزئيًا إلى حوالي سبع لغات حتى الآن، وقد حان دور اللغة العربية لتكون ضمن اللغات التي يترجم إليها الكتاب بهدف تعميم الفائدة.

من الجدير بالذكر، أن هذا الكتاب ليس بديلاً عن استشارة الطبيب التي هي الأساس في العناية الطبية لهؤلاء المرضى.

وإني لأرجو أن تساعد هذه الطبعة العربية الفئة الموجهة لها، وأن تصل بهم إلى الهدف المنشود، كما أرجو أن تتفضلوا علينا بنصائحكم وتوجيهاتكم لتطوير وتحسين خدمتنا لكم.

وبتعاونكم معنا، نصل جميعاً إلى هدفنا بتمتعكم بصحة وعافية

للمزيد من المعلومات يرجى زيارة موقع برنامج التوعية بأمراض المناعة والحساسية: https://aiap.hamad.qa

والله من وراء القصد.

مقدمة الطبعة الإنجليزية

إن رسالة مؤسسة نقص المناعة الأولية (Immune Deficiency Foundation IDF) منذ إنشائها عام 1980 كانت تحسين التشخيص وطرق العلاج، وطبيعة حياة المرضى المصابين بنقص المناعة الأولية، وذلك من خلال الإعلام والتدريس والأبحاث العلمية عن هذه الأمراض.

وكانت إحدى الطرق التي تسعى فيها المؤسسة للوصول لأهدافها هي نشر الكتيبات والمطويات وكذلك المطبوعات الكبيرة مثل هذا الكتيب والذي يوفر معلومات موثوقة عن هذه الأمراض التي لا يعرف المريض وأهله الكثير عنها وقد يشاركهم في ذلك الأطباء، فهؤلاء المرضى مميزون في حاجاتهم الحيوية لحماية حياتهم.

وقد حاول هذا الكتاب بطبعته الخامسة تلخيص المعلومات المناعية المعروفة حتى نهاية سنة 2013 ميلادية وتوفيرها للمرضى في الولايات المتحدة الأمريكية والعالم عبر موقع مؤسسة نقص المناعة.

الطبعة الأولى من هذا الكتاب صدرت في عام 1987 ومنذ ذلك الحين وزعت عشرات الآلاف من النسخ، وترجم جزئيًا إلى حوالي سبع لغات حتى الآن، وقد قسمت على تسعة فصول، وغطت خمس أمراض من أمراض نقص المناعة الأولية، وعندما وصلنا إلى الطبعة الرابعة في سنة 2007، وجدناها قد احتوت على اثنين وعشرون فصلاً وغطت ستون مرضًا. أما الطبعة الخامسة هذه فتوسعت لتشمل 33 فصلاً وفيها حوالي مئة مرض، كما يشمل مراجعه للقواعد الأساسية للمناعة في جسم الإنسان بصورة مبسطة وكيف سيؤدي الخلل إلى المرض.

لدينا ثمانية عشر فصلاً يغطي التفاصيل الدقيقة لأمراض نقص المناعة، وهناك فصول أخرى مع معلومات عامة عن الوراثة والتشخيص المخبري والعناية بالمرضى والعلاجات النوعية لأمراض نقص المناعة وكذلك فصول عن تدبير مشاكل الحياة للمرضى بمختلف الأعمار.

وقد تم إضافة فصول مهمة جديدة متعلقة بأمراض المناعة الذاتية والحساسية والخمج عند هؤلاء المرضى. وهناك فصل جديد يتحدث عن العلاج بالجينات وخلل المناعة غير النوعية (Innate Immune defect)، وقسم اعتلال الخلايا المبلعمة في مرض الداء الحبيبي المزمن كما تمت مراجعة كل الفصول القديمة وإعادة كتابتها.
وحاول الكتاب والمحررون تلخيص المعلومات المناعية المعروفة حاليًا وكتابتها بأسلوب سهل الفهم لدى عامة الناس نتمنى أن يكون الكتيب مصدرًا جيدًا لمعلوماتكم في نقص المناعة الأولي ونشكر لكم مساهمتكم في تعريفنا بأوجه القصور حتى نحسنها في الطبعات القادمة، وسنحاول أن ننشئ موقعًا على الشبكة الإلكترونية لتزويدكم بالمعلومات الحديثة عن هذه الأمراض أولاً بأول.

والجدير بالذكر، أن المناقشة المتوفرة بين المريض وعائلته من جهة والطبيب من جهة أخرى هو أمر أساسي لتقوية وتحسين العناية الطبية، وهذا الكتاب ليس بديلاً عن المناقشات السابق ذكرها، ويجب استخدامها كوسيلة مساعدة للمريض وعائلته، وهدفنا هو تقريب المعلومات التي يسمعونها من أطبائهم إلى أذهانهم وتقويتهم بمعلومات مبسطة عن قواعد الجهاز المناعي.

وكل مريض لديه نقص مناعة هو مميز عن غيره، ويجب أن يوصف له العلاج المناسب حيث إن العمل المشترك بين المريض والعائلة والطبيب المعالج مهم بدرجة عالية في نجاح تدبير التحديات طويلة الأمد المشاهدة في مرضى نقص المناعة الأولي.

المحررون

الفهرس :

الباب الأول: نظرة عامة	Overview	الصفحة
الفصل الأول: الجهاز المناعي وأمراض نقص المناعة الأولية	The Immune System and Primary Immunodeficiency Disease	12
الباب الثاني: نظرة معمقة لأمراض نقص المناعة وتدبيرها كل على حدة:	Specific Types of Immunodeficiencies	
القسم الأول: نقص الأضداد	Anti-body Deficiencies	
الفصل الثاني: فقد الجلوبيولين المناعي جاما : المرتبط بالصبغي أكس أو المرتبط بالوراثة الجسمية المتنحية	Agammaglobulinemia: X–linked and Autosomal Recessive	25
الفصل الثالث: عوز المناعة المتنوع الشائع	Common Variable Immune Deficiency	29
الفصل الرابع: عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي	Selective IgA Deficiency	33
الفصل الخامس: عوز الجلوبيولينات المناعية الفرعية المكونة للجلوبيولين المناعي جاما	IgG Subclasses Deficiency	38
الفصل السادس: عوز الأضداد المناعية النوعية	Specific Antibody Deficiency	42
الفصل السابع: عوز الجلوبيولين جاما العابر عند الرضع	Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy	46
الفصل الثامن: اضطرابات عوز الأضداد الأخرى	Other Antibody Deficiency Disorders	50
القسم الثاني: نقص المناعة الخلوية	**Cellular Immunodeficiencies**	
الفصل التاسع: نقص المناعة المشتركة الشديد ونقص المناعة المشتركة	Severe Combined Immune Deficiency and Combined Immune Deficiency	53
الفصل العاشر: متلازمة ويسكوت ألدريتش	Wiskott –Aldrich Syndrome (WAS)	61
الفصل الحادي عشر: متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (م) وتسمى متلازمات فرط IgM متلازمة (HIGM)	Hyper IgM Syndromes	68
الفصل الثاني عشر: رنح توسع الشعريات	Ataxia –Telangiectasia	72
الفصل الثالث عشر: متلازمة دي جورج (غياب الغدة الصعترية)	Di George Syndrome	77
الفصل الرابع عشر: أعواز المناعة الخلوية الأولية الأخرى	Other Primary Cellular Immunodeficiencies	82

	Innate Immune Disorders	القسم الثالث: اضطرابات المناعة في الجهاز المناعي غير النوعي
86	Chronic Granulomatous Disease and Other Phagocytic Cell Disorders	**الفصل الخامس عشر:** الداء الحبيبي المزمن وغيرها من اضطرابات الخلية البالعة
93	Complement Deficiencies	**الفصل السادس عشر:** أعواز المتممة
99	Hyper IgE Syndrome (HIES)	**الفصل السابع عشر:** متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (E)
105	Innate Immune Defects	**الفصل الثامن عشر:** خلل المناعة غير النوعية
113	Glossary	**قاموس المصطلحات**
120	Resources	**المراجع**

لائحة البحث عن أمراض نقص المناعة الأولية

يرجى استخدام هذه القائمة لتحديد موقع الفصل الذي يحتوي على معلومات عن المرض المرغوب القراءة عنه، وتعترف منظمة الصحة العالمية بأكثر من 185 من أمراض نقص المناعة الأولية، ولم يكن من الممكن أن نشملهم جميعًا في هذا الدليل، ومع ذلك فقد حاولنا أن يضم الكتاب معلومات حول العديد من الأمراض بما في ذلك الأمراض قليلة الشيوع، ولقد تغيرت أسماء بعض الأمراض على مر السنين، ولذلك ذكرنا الأسماء البديلة، وأحياناً يناقش الفصل العديد من أمراض نقص المناعة الأولية المختلفة، وفي هذه الحالة فإن هذه القائمة توجهك إلى الفصل الفرعي حيث يمكنك أن تجد معلومات عن هذا المرض.

الاسم بالعربية	الاسم اللاتيني والإنجليزي	الفصل
فقد الجلوبيولين المناعي المكتسب أو نقص الجلوبيولين المناعي المكتسب عند الكبار (نقص المناعة الشائع المتنوع)	Acquired Agammaglobulinemia (also known as CVID) Adult Acquired Hypogammaglobulinemia (also known as (CVID)	3
عوز ادينوزين دي اميناز	ADA Deficiency Adenosine Deaminase Deficiency	9
نقص الجلوبيولين المناعي (جاما) المرتبط بالصبغي (X)	Agammaglobulinemia (also known as XLA)	2
عوز (AID)	AID Deficiency	11
متلازمة ويسكوت ألدريتش	Aldrich Syndrome (also known as Wiskott-Aldrich Syndrome	10
عوز الأضداد مع وجود جلوبيولينات مناعية مرتفعة أو طبيعية	Antibody Deficiency with Normal or Elevated Immunoglobulins)	8
متلازمة اعتلال الغدد الصماء العديد المناعي الذاتي مع الإصابة الفطرية بالسلاق (كانديدا) وعسر تنسج الأديم الظاهر	APECED Syndrome (section "Chronic Mucocutaneous Candidiasis")	14
عوز الأرتيماز ويتواجد في قسم نقص المناعة المشتركة الشديدة	Artemis Deficiency (section "Other Causes of SCID")	9
رنح توسع الشعريات	A-T Ataxia-Telangiectasia (A-T)	12
داء المبيضات الجلدية المخاطية المزمنة متلازمة اعتلال الغدد الصماء العديد المناعي الذاتي مع الإصابة الفطرية بالسلاق (كانديدا) وعسر التنسج الأديم الظاهر (APECED)	Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dysplasia (APECED) (section "Chronic Mucocutaneous Candidiasis" APECED	14
داء المبيضات الجلدية المخاطية المزمنة متلازمة اعتلال الغدد الصماء العديد المناعي الذاتي مع الإصابة الفطرية بالسلاق (كانديدا) وعسر التنسج الأديم الظاهر (APECED)	Autoimmune Polyglandular Syndrome (also known as APECED) (section "Chronic Mucocutaneous Candidiasis" APECED)	14
نقص الجلوبيولين المناعي (جاما) المرتبط بالوراثة الجسمية المتنحية	Autosomal Recessive Agammaglobulinemia	2
داء بروتون نقص الجلوبيولين المناعي (جاما) المرتبط بالصبغي (X)	BTK Deficiency (also known as XLA) Bruton's Disease (also known as XLA)	2
عوز البيتا أكتين	Beta Actin Deficiency	15
متلازمة الخلية اللمفية العارية (عوز مستضدات التوافق النسيجي الثانية)	Bare Lymphocyte Syndrome (MHC class II Deficiency) (section "Less Severe Combined Immunodeficiencies")	9

15	Benign Chronic Neutropenia	نقص العدلات المزمن السليم
9	C gamma Cg (also known as X-SCID)	نقص المناعة المشتركة الشديدة عوز السلسلة جاما الشائعة في المستقبلات الخلية التائية
16	C1q C1r C1s C4 C2 C1-Inh Deficiencies	أعواز (C1s C1r C1q C4 C-1Inh)
16	C2 Deficiency	عوز المتممة (C2)
16	C3 Deficiency	عوز المتممة (C3)
14 & 9	Cartilage Hair Hypoplasia (CHH) (section "Less Severe Combined Immunodeficiencies");	نقص تصنع الشعر والغضروف
9	CD25 Deficiency (section "Less Severe Combined Immunodeficiencies")	عوز (CD25)
9	CD3 Deficiency CD3 d e or x Chains	عوز سلاسل (d e or x CD3)
11	CD40 Deficiency	عوز (CD40)
11	CD40L Deficiency	عوز رابطة (CD40)
9	CD45 Deficiency	عوز (CD45)
9	Cernunnos Deficiency (section "Other Causes of SCID")	عوز السيرنونز (نقص المناعة المشتركة الشديدة)
15	CGD	الداء الحبيبي المزمن
15	Chediak Higashi Syndrome	متلازمة شيدياك هيغاشي
13	Chromosome 22q11 2 Deletion Syndrome (also known as DiGeorge syndrome)	متلازمة دي جورج (غياب الغدة الصعترية)
15	Chronic Granulomatous Disease (CGD)	الداء الحبيبي المزمن
14	Chronic Mucocutaneous Candidiasis (CMC)	داء المبيضات (الكانديدا) الجلدية المخاطية المزمنة
14	CMC	داء المبيضات (الكانديدا) الجلدية المخاطية المزمنة
14	Comel-Netherton Syndrome	متلازمة كومل نذرتون
9	Common Gamma Chain Deficiency (also known as X-SCID)	عوز السلسلة جاما الشائعة في مستقبلات الخلية التائية
3	Common Variable Hypogammaglobulinemia (also known as CVID)	نقص المناعة الشائع المتنوع
3	Common Variable Immune Deficiency (CVID)	نقص المناعة الشائع المتنوع
16	Complement Deficiency	اضطرابات المتممة
9	Coronin 1A Deficiency (section "Less Severe Combined Immunodeficiencies")	عوز الكورونين 1 آ (نقص المناعة المشتركة الشديدة)

3	CVID	نقص المناعة الشائع المتنوع
15	Cyclic Neutropenia	نقص العدلات الدوري
13	DiGeorge Syndrome	متلازمة دي جورج (غياب الغدة الصعترية)
17	DOCK8 (AR-HIES) Deficiency	متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي E المتنحية عوز 8 DOCK
14	Duncan's Disease (also known as X-linked Lymphoproliferative Syndrome)	داء دونكان متلازمات تكاثر اللمفاويات المرتبط (X)
8	Drug-Induced Antibody Deficiency	عوز الأضداد المحدثة دوائيًا
14	Dyskeratosis Congenita	عسر التقرن الولادي
19	Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency (NEMO)	خلل التنسج الأديمي الظاهر مع نقص المناعة متلازمة عوز نيمو
16	Factor D Deficiency	عوز العامل (D)
16	Factor H Deficiency	عوز العامل (H)
16	Factor I Deficiency	عوز العامل (I)
16	Ficolin 3 Deficiency	عوز (Ficolin 3)
14	FOXP3 Deficiency	عوز (FOXP3)
9	gc Deficiency (also known as X-SCID)	نقص المناعة المشتركة الشديدة
15	Glycogen Storage Disease Type 1b	داء خزن الجليكوجين نمط (1 b)
8	Good's Syndrome	متلازمة (Good's) عوز المناعة مع الورم في التيموس
15	Griscelli Syndrome (3 types)	متلازمة غريسللي
15	Griscelli Syndrome with Hemophagocytic Syndrome	متلازمة غريسللي مع متلازمة البلعمة
16	HAE	الوذمة العرقية الوراثية (HAE)
8	Heavy Chain Deficiencies	اعواز السلسلة الثقيلة
16	Hereditary Angioedema (HAE)	الوذمة العرقية الوراثية (HAE)
17	HIES	متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (E)
11	HIGM	متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (IGM)
14	Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome (also known as Dyskeratosis Congenita)	متلازمة هويرال هيردارسون (عسر التقرن الخلقي)
17	Hyper IgE Syndrome (HIES)	متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (E)
11	Hyper IgM Syndrome (HIGM)	متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (IGM)
14	ICF	عوز مناعة مع عدم ثبات القسيمة المركزية وتشوهات وجهية
5	IgG Subclass Deficiency	عوز الجلوبيولينات المناعية الفرعية المكونة للجلوبيولين المناعي جاما
9	IL-7 Receptor Alpha Deficiency (also known as IL-7RĐ)	عوز السلسلة الفا في مستقبل الآنترلوكين رقم (7)
14	Immune Dysregulation with Polyendocrinopathy X-linked (IPEX) Syndrome	متلازمة الاعتلالات المناعية والغدية الصماوية والمعدية المرتبطة بالصبغي الجنسي إكس.

14	Immunodeficiency with Centromeric Instability and Facial Anomalies (ICF)	عوز مناعة مع عدم ثبات القسيمة المركزية وتشوهات وجهية
8	Immunodeficiency with Thymoma	عوز المناعة مع الورم في التيموس
18	Interferon-ā/Interleukin 12 Defects (IFN-g/IL-12)	خلل حلقة الآنترفيرون جاما والآنترلوكين (12)
14	IPEX	متلازمة الاعتلالات المناعية والغدية الصماوية والمعدية المرتبطة بالصبغي الجنسي إكس.
18	IRAK4 Deficiency	عوز (IRAK4)
9	Jak 3 (Janus Kinase 3) Deficiency	عوز جانوس كيناز (JK3)
17	Job-Buckley-Quie Syndrome (also known as Hyper IgE Syndrome) Job's Syndrome	متلازمة جوب (أيوب) أو متلازمة بكلي ـ كوي ـ جوب وتعرف كذلك بمتلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (E)
8	Kappa Chain Deficiency	عوز السلسلة كابا
15	Kostmann Syndrome	متلازمة كوستمان (Kostmann Syndrome)
15	LAD	عوز التصاق كريات الدم البيضاء
9	Leaky SCID	(SCID) المتسربة (نقص المناعة المشتركة الشديدة المتسربة)
9	Less Severe Combined Immunodeficiency	أعواز مناعية مشتركة أقل شدة
15	Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD)	عوز التصاق كريات الدم البيضاء
9	Ligase 4 Deficiency (section "Other Causes of SCID")	عوز الليغاز (نقص المناعة المشتركة الشديدة)
12	Louis-Bar Syndrome (also known as Ataxia-Telangiectasia)	متلازمة لويس بار أو رنح التوسع الوعائي
16	Mannan-Binding Lectin (MBL) Deficiency	عوز مركبات مسرب الليستين (MBL)
16	MASP Deficiency	عوز مركبات مسرب الليستين (MASPs)
16	MBL Deficiency	عوز مركبات مسرب الليستين (MBL)
16	M-ficolin L-ficolin H-ficolin	عوز مركبات مسرب الليستين L-FicolinH-Ficolin M-Ficolin
9	MHC Class I Deficiency (section "Less Severe Combined Immunodeficiencies")	عوز مستضدات التوافق النسيجي الأولى
9	MHC Class II Deficiency (section "Less Severe Combined Immunodeficiencies")	عوز مستضدات التوافق النسيجي الثانية (متلازمة الخلية اللمفية العارية)
18	MyD88 Deficiency	عوز (MyD88)
18	Natural Killer (NK) Cell Deficiency	عوز الخلية القاتلة بطبيعتها (NK)
19	NEMO Deficiency	متلازمة عوز نيمو
15	Neutropenia	نقص العدلات
18	NK Cell Deficiency	عوز الخلية القاتلة بطبيعتها (NK)
9	Omenn's Syndrome	متلازمة أومن
15	PAID Syndrome	متلازمة PAID البهاق الجزئي مع نقص المناعة

15	Partial Albinism and Immunodeficiency Syndrome (PAID syndrome)	البهاق الجزئي مع نقص المناعة
15	Phagocyte Killing Defects	خلل الوظيفة القاتلة للبالعات
15	Phagocytic Cell Defects	خلل وظيفة البالعات
9	PNP Deficiency (section "Less Severe Combined Immunodeficiencies")	عوز البورين نيكليوزيد فوسفوريلاز
8	Post-Meiotic Segregation (PMS2) Disorder	اضطرابات ما بعد الانفصال الإنتصافي (PMS2)
16	Properdin Deficiency	عوز البروبردين
9	Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP) Deficiency (section "Less Severe Combined Immunodeficiencies")	عوز البورين نيكليوزيد فوسفوريلاز
9	RAG1 Deficiency (section "Other Causes of SCID")	نقص المناعة المشتركة الشديدة الناتج عن عوز إنزيم إعادة ربط تفعيل الجينات 1
9	RAG2 Deficiency (section "Other Causes of SCID")	نقص المناعة المشتركة الشديدة الناتج عن عوز إنزيم إعادة ربط تفعيل الجينات2
9	Recombinase Activating Genes 1 and 2 Deficiency (section "Other Causes of SCID")	نقص المناعة المشتركة الشديدة الناتج عن عوز إنزيم إعادة ربط تفعيل الجينات 1و2
6	SAD	عوز الأضداد النوعية
14	Schimke Syndrome	متلازمة سجيمك
9	SCID	نقص المناعة المشتركة الشديدة
9	SCID-X1 (also known as X-SCID)	نقص المناعة المشتركة الشديدة
9	Selective Antibody Deficiency with Normal or Elevated Immunoglobulins	عوز الأضداد مع وجود جلوبيولينات مناعية مرتفعة أو طبيعية
4	Selective IgA Deficiency	عوز الجلوبيولين المناعي آ الانتقائي
8	Selective IgM Deficiency	عوز الجلوبيولين المناعي م الانتقائي
9	Severe Combined Immune Deficiency (SCID)	نقص المناعة المشتركة الشديدة
15	Severe Congenital Neutropenia Kostmann Syndrome	نقص العدلات الولادي الشديد متلازمة كوستمان
6	Specific Antibody Deficiency	عوز الأضداد النوعية
15	Specific Granule Deficiency	عوز الحبيبات النوعي (عوز الجسيمات الحبيبية النوعي)
17	STAT3 (AD-HIES) Deficiency	متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (E) عوز (STAT3)
7	THI	عوز الجلوبيولين جاما العابر عند الرضع
18	TLR Defects	عوز المستقبلات الشبيهة بسيقان القطن (TLRs)

18	TLR3 Mutations	طفرات (TLR3)
18	Toll-like Receptor Deficiencies	عوز المستقبلات الشبيهة بسيقان القطن (TLRs)
8	Transcobalamin II Deficiency	عوز الترانس كوبالامين
7	Transient Hypogam	عوز الجلوبيولين جاما العابر عند الرضع
7	Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy (THI)	عوز الجلوبيولين جاما العابر عند الرضع
18	UNC93B Deficiency	عوز (UNC93B)
11	UNG Deficiency	عوز (UNG)
8	Unspecified Hypogammaglobulinemia	نقص الجلوبيولين جاما غير المصنف
13	Velocardiofacial Syndrome (also known as DiGeorge syndrome)	متلازمة دي جورج (غياب الغدة الصعترية)
14	Veno-occlusive Disease with Immunodeficiency	مرض الإنسداد الوريدي مع نقص المناعة
14	VODI	مرض الإنسداد الوريدي مع نقص المناعة
15	Von Gierke's Disease (also known as Glycogen Storage Disease Type 1b)	داء فون جيركه (خزن الجليكوجين 1 b)
8	Warts Hypogammaglobulinemia Infection Myelokathexis Syndrome (WHIM)	متلازمة وهيم متلازمة الثآليل ونقص الجلوبيولينات المناعية والأخماج وفرط خلوية النقي
10	WAS	متلازمة ويسكوت ألدرايتش
8	WHIM Syndrome	متلازمة وهيم متلازمة الثآليل ونقص الجلوبيولينات المناعية والأخماج وفرط خلوية النقي
10	Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS)	متلازمة ويسكوت ألدرايتش
2	XLA	نقص الجلوبيولين المناعي (جاما) المرتبط بالصبغي (X)
10	X-linked Agammaglobulinemia (XLA)	نقص الجلوبيولين المناعي (جاما) المرتبط بالصبغي (X)
14	X-linked Immune Dysregulation with Polyendocrinopathy Syndrome (IPEX)	متلازمة الاعتلال الصمأوي العديد مع خلل تنظيم مناعي مرتبط بـ (X)
14	X-linked Lymphoproliferative (XLP) Syndrome Type 1 (SH2DIA)	متلازمات تكاثر اللمفاويات المرتبط بـ (X) النوع الأول
14	X-linked Lymphoproliferative (XLP) Syndrome Type 2 (XIAP)	متلازمات تكاثر اللمفاويات المرتبط بـ (X) النوع الثاني
10	X-linked Neutropenia (XLN)	نقص العدلات المرتبط بالصبغي (X)
2	X-linked Thrombocytopenia (XLT)	نقص الصفيحات المرتبط بالصبغي (X)
14	XLP	متلازمات تكاثر اللمفاويات المرتبط بـ (X)
10	XLT	نقص الصفيحات المرتبط بالصبغي (X)
9	X-SCID	نقص المناعة المشتركة الشديدة المورث عبر الصبغي (X)
9	ZAP70 Deficiency (section "Less Severe Combined Immunodeficiencies")	عوز الزاب (70)

الفصل (1)

الجهاز المناعي وأمراض نقص المناعة الأولية

The Immune System and Primary Immunodeficiency Disease

يتكون الجهاز المناعي من أنواع مختلفة من الخلايا والبروتينات وكل عنصر يقوم بمهمة معينة تهدف إلى التمييز ثم التفاعل ضد مادة أجنبية.

تنظيم وتطور الجهاز المناعي

إن الجهاز المناعي هو تعاون رائع بين الخلايا والبروتينات التي تعمل مع بعضها البعض لتعطي دفاع ضد الخمج، ونقصد بالخمج والعدوى في هذا الكتاب؛ أي غزو للجسم من الكائنات الحية الدقيقة سواء كانت جراثيم أو فيروسات أو طفيليات أو فطريات أو ما شابه.

هذه الخلايا والبروتينات لا تشكل عضوًا واحدًا مثل القلب أو الكبد بل إن الجهاز المناعي منتشر في كامل الجسم ليعطي انتكاسات سريعة للخمج (الشكل1)، وتهاجر الخلايا خلال مجرى الدم أو في أوعية خاصة تسمى الأوعية اللمفاوية، وتوفر العقد اللمفاوية والطحال بنية تسهل الاتصال بين خلية وأخرى، ويمثل نقي العظام والغدة الصعترية (التيموس) مكانًا لتأسيس وتدريب خليتين من الجهاز المناعي (الخلايا البائية في نقي العظام والخلايا التائية في الغدة الصعترية، ويبدأ تطور كل خلايا الجهاز المناعي في نقي العظام من الخلايا الجذعية المكونة للدم (شكل 2)، وتسمى هذه الخلية بالخلية الجذعية؛ لأنها تنشأ منها كل الخلايا الأخرى، وبسبب قدرتها على تكوين الجهاز المناعي بكامله، فهذه الخلية الجذعية هي الأكثر أهمية في نقي العظام وفي زراعة النخاع، ولها علاقة بالخلايا الجذعية الجينية، وهي خلايا قادرة على التميز إلى سلسلة خلايا أخرى حيث إن تطور نمط خلية واحدة غير معتمد على أنماط الخلايا الأخرى.

يؤثر العوز المناعي الأولي على مركب وحيد من الجهاز المناعي أو على عدة خلايا أو بروتينات، ولفهم أمراض العوز المناعي بشكل أفضل هناك مناقشة لها لاحقًا، وسيصف هذا الفصل تكون ونضج الجهاز المناعي بالرغم من أن كل مكونات الجهاز المناعي تتفاعل وتتعاون فيما بينها.

ومن الأفضل التحدث عن فرعين كبيرين من التفاعل أو الاستجابة المناعية: الجهاز المناعي غير النوعي والجهاز المناعي النوعي والذي سنسميه في هذا الكتاب بالجهاز المناعي التكيفي.

فالاستجابات المناعية غير النوعية هي تلك التي تعتمد على الخلايا التي لا تتطلب تدريب إضافي لتقوم بعملها، وهذه الخلايا تشمل الخلايا المعتدلة والكريات البيضاء وحيدة النواة والكريات البيضاء القاتلة بطبيعتها ومجموعة من المركبات التي تسمى بروتينات المتممة، والاستجابات غير النوعية للخمج تحدث بسرعة كبيرة بشكل معتبر وجيد حتى أن الأطفال الرضع لديهم استجابات مناعية غير نوعية ممتازة من الجهاز المناعي غير النوعي.

أما الاستجابات المناعية التكيفية تشمل الخلايا التائية والخلايا البائية، وهما نوعان من الخلايا التي تتطلب تدريبًا أو تعليمًا كي لا تهاجم خلايانا نحن (خلايا الذات)، وتتميز الاستجابات التكيفية بذاكرة طويلة الأمد وقدرتها على التكيف لجراثيم وعوامل خمجية جديدة.

أساس عمل الاستجابات المناعية

القدرة على تمييز العناصر الأجنبية الغازية لأنسجتنا ثم حماية هذه الأنسجة، وبسبب قدرة الجهاز المناعي غير النوعي على الاستجابة سريعًا، فإن أول جهاز يتصدى للغزو هو جهاز الاستجابات غير النوعية عادة، وهذه الاستجابة تعمل على تنبيه وتحريض الاستجابة التكيفية والتي قد تحتاج لعدة أيام حتى تتفعل بشكل كامل، تكون استجابة الجهاز المناعي غير النوعي هي الأكثر سيطرة والأبرز في الفترة المبكرة من عمر الإنسان.

إن الولدان حديثي الولادة لديهم أضداد مناعية اكتسبوها من الأم عبر المشيمة، وهم لا ينتجون أضدادهم المناعية الخاصة بهم لعدة أسابيع بعد الولادة، ويعمل الجهاز المناعي التكيفي منذ الولادة، ولكنه في تلك الفترة من العمر لم يكن قد اكتسب الخبرة والتدريب اللازمين لتكوين استجابة مناعية مثلى معتمده على الذاكرة في الخلايا المناعية، وبالرغم من أن هذا التشكل للذاكرة المناعية يكتسب خلال الحياة، فإن أسرع اكتساب للخبرة المناعية تحدث ما بين الولادة وعمر الثلاث سنوات، وكل تعرض للجراثيم يؤدي إلى تدريب الخلايا حتى إذا حدث تعرض آخر لنفس الخمج تحدث استجابة أسرع وأكبر بالحجم، ومعظم الأطفال خلال السنوات القليلة الأولى

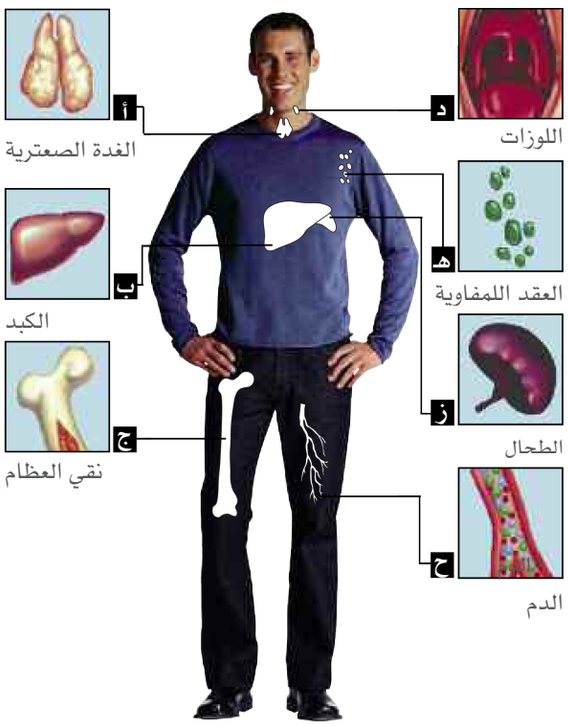
من الحياة يصابون بأنواع عديدة وواسعة من الأخماج ويكونون أضداد لها، والخلايا المنتجة للأضداد تتذكر الخمج وتكون مناعة طويلة الأمد.

وبشكل مماثل يمكن للخلايا التائية أن تتذكر الفيروسات التي يتعرض لها الجسم ويمكنها عمل ارتكاس أقوى وأشد عندما يتعرض لنفس الفيروس مرة أخرى.

وهذا النضج السريع للجهاز المناعي التكيفي في مرحلة الطفولة المبكرة يجعل فحص الأطفال الصغار تحديًا؛ نظرًا لأن التوقعات لما هو طبيعي تتغير مع تقدم العمر، فإن الجهاز المناعي غير النوعي يبقى على حالته سليمًا منذ لحظة الولادة بدون تغيير أو تطوير على عكس الجهاز المناعي التكيفي.

الأعضاء الكبرى للجهاز المناعي:

(الفصل الأول – شكل 1)



أ. **الغدة الصعترية:** توجد في القسم العلوي من الصدر، وهي عبارة عن مدرسة، فالخلايا اللمفاوية غير الناضجة تترك نقي العظام وتذهب لها حيث تعلمها لتصبح خلايا لمفاوية ناضجة.

ب. **الكبد:** عضو كبير مسؤول عن تركيب بروتينات جهاز المتممة بالإضافة إنه يحتوى على عدد كبير من الخلايا البالعة التي تأكل وتهضم الجراثيم الموجودة في الدم أثناء مرورها عبر الكبد.

ج. **نقي العظام:** هو المكان الذي تبدأ فيه خلايا الجهاز المناعي بالتطور من خلايا جذعية بدئية.

د. **اللوز اللمفاوية:** هي الخلايا اللمفاوية في البلعوم.

ه. **العقد اللمفاوية:** هي مجموعات من الخلايا اللمفاوية البائية، والخلايا اللمفاوية التائية حيث تحتشد الخلايا داخل العقد اللمفاوية للتواصل مع بعضها البعض.

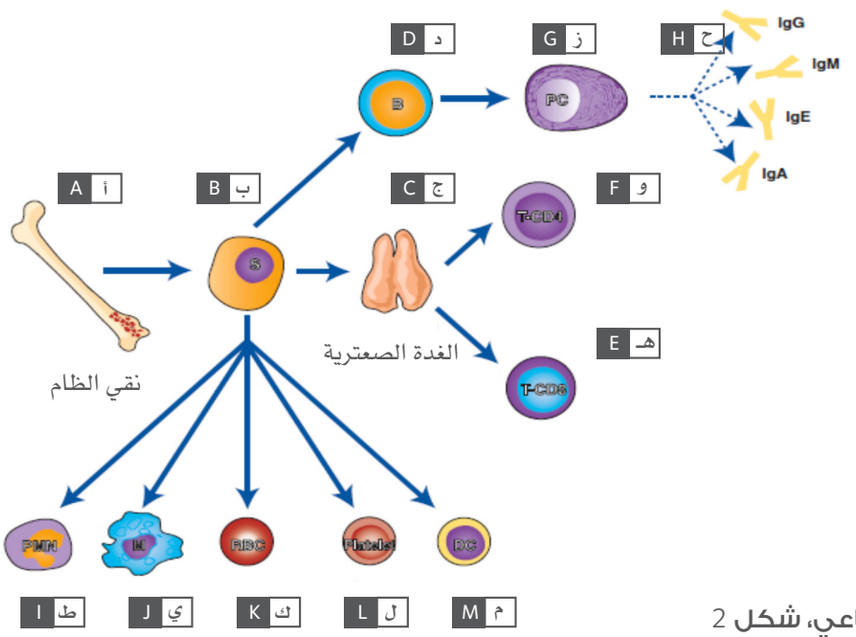
و. **الطحال:** هو مجموعة من الخلايا اللمفاوية التائية والخلايا اللمفاوية البائية والكريات البيضاء ووحيدات النواة. تعمل على فلترة الدم وتوفر مكان تتفاعل فيه المتعضيات مع الجهاز المناعي.

ز. **الدم:** هو الجهاز الجوال والذي يحمل خلايا وبروتينات الجهاز المناعي من مكان لآخر داخل الجسم.

مكونات الجهاز المناعي:

سيتم مناقشة كل المكونات الكبيرة للجهاز المناعي بشكل منفصل لاحقًا، وقد يصيب نقص المناعة مكونة وحيدة أو عدة مكونات من الجهاز المناعي، وتظاهرات عوز المناعة قد تكون بنمط خمجي واحد أو قابلية للإصابة بعناصر خمجية متعددة؛ لأن هناك العديد من التفاعلات والتعاون والتعاضد بين الخلايا والبروتينات في الجهاز المناعي، وتحاول أقسام هذا الجهاز التعويض عن بعضها في حال وجود نقص في جزء منها.

فبعض أعواز المناعة قد تترافق مع طيف محدود من الأخماج حيث إن لهذه الأعواز المناعية عناصر أخرى تتحمل العبء للدفاع ويمكنها التعويض عن نقص المناعة ولو على الأقل جزئيًا، وفي حالات أخرى تكون القدرة على الدفاع ضد الخمج ضعيفة جدًا والشخص قد يكون لديه مشاكل هامة وكثيرة مع العديد من الأخماج المتنوعة السبب.



خلايا الجهاز المناعي، شكل 2

أ. نقي العظام: هو المكان الذي يتم فيه تكوين معظم خلايا الجهاز المناعي على شكل خلايا جذعية غير ناضجة.

ب. الخلايا الجذعية: هذه الخلايا لديها القدرة على التمايز والنضج إلى خلايا الجهاز المناعي المختلفة.

ج. الغدة الصعترية (التيموس): توجد في الصدر، وتنضج بداخلها الخلايا اللمفاوية التائية غير الناضجة.

د. الخلايا البائية: هذه اللمفاويات تنشأ في نقي العظام وتتطور إلى خلايا بلازمية والتي بدورها تنتج الجلوبيولينات المناعية "الأضداد".

ه. الخلايا التائية السامة للخلايا: هذه اللمفاويات تنضج داخل الغدة الصعترية، وهي مسؤولة عن قتل الخلايا المصابة بالخمج.

و. الخلايا التائية المساعدة: هذه الخلايا اللمفاوية متخصصة في مساعدة الخلايا التائية الأخرى والخلايا البائية لتقوم بوظائفها.

ز. الخلايا البلازمية: وهي الخلايا التي تنتج الجلوبيولين المناعي للمصل وللمفرزات، وتتطور من الخلايا البائية.

ح. الجلوبيولينات المناعية: هي جزيئات بروتينية عالية الاختصاص، وتعرف أيضًا بالأضداد، وتتفاعل مع المستضدات الأجنبية مثل: فيروس شلل الأطفال كالقفل والمفتاح، وتنوعها شديد لدرجة أنه يمكن إنتاجها لتتناسب مع كل المتعضيات الممرضة مثل الجراثيم والفطريات والفيروسات الموجودة في بيئتنا.

ط. الخلايا المعتدلة: هي نوع من الخلايا توجد في مجرى الدم، وتهضم المتعضيات الخمجية بسرعة وتقتلها، وهي خلية متعددة أشكال النوى.

ي. الكريات البيض وحيدات النواة: نوع من الخلايا البالعة توجد في مجرى الدم، وعندما تهاجر للأنسجة تتحول إلى خلية بلعمية كبيرة.

ك. خلايا الدم الحمراء: هذه الخلايا موجودة بمجرى الدم، وهي تحمل الأكسجين من الرئتين إلى الأنسجة.

ل. الصفيحات: خلايا صغيرة توجد في مجرى الدم، وهي مهمة لتخثر الدم

م. الخلايا الغصنية: خلايا مهمة تقوم بتقديم المستضد لخلايا الجهاز المناعي.

لمفاويات الجهاز المناعي

الخلايا البائية

أحيانًا تسمى الخلايا اللمفاوية البائية وعادة ما يرمز لها بـ (CD20/CD19) وهي خلايا متخصصة للجهاز المناعي ووظيفتها الأساسية هي إنتاج الأضداد المناعية أو ما يسمى الجلوبيولينات المناعية أو الجلوبيولين جاما، وتتطور الخلايا البائية من الخلايا الجذعية المكونة للدم داخل نقي العظام كجزء من عملية نضجها، وتتدرب الخلايا البائية أو تعلم حتى لا تنتج أضداد ضد النسج السليمة، وعندما تنضج، قد تشاهد الخلايا البائية داخل نقي العظام، والعقد اللمفية والطحال، وبعض المناطق من الأمعاء وفي مجرى الدم، وعندما تلتقي الخلايا البائية مع جسم أجنبي (مستضد) فإنها تستجيب عبر النضوج إلى خلية تسمى الخلايا البلازمية، ويمكن للخلايا البائية أن تنضج إلى خلايا ذاكره، والتي تسمح بالاستجابة السريعة إذا تم التلاقي مع نفس الخمج مرة أخرى.

الخلايا البلازمية هي الخلايا الناضجة التي تنتج الأضداد، والأضداد هي المنتج الأكبر للخلايا البلازمية وتجد طريقها إلى مجرى الدم ونسج المفرزات التنفسية والمفرزات المعوية وحتى الدموع.

الأضداد

هي جزيئات بروتينية مصلية عالية الاختصاص(أي أنها نوعية ومحددة لمستضد معين ومحدد دون غيره)، فلكل مستضد أجنبي يوجد جزيئات ضدية تصمم خصيصًا لتناسب هذا المستضد مثل القفل والمفتاح، وعلى سبيل المثال توجد جزيئات أضداد تناسب فيروس شلل الأطفال وأخرى تناسب الدفتيريا وأخرى تناسب الحصبة.

وهناك تنوع شديد في جزيئات الأضداد لدرجة أن الخلايا البائية لديها القدرة على إنتاجها ضد كل أنواع الجراثيم في بيئتنا لكن كل خلية بلازمية تنتج نوعًا واحد فقط من الأضداد الموجهة لمستضد واحد، وعندما تتعرف جزيئات الأضداد على الميكروبات وتميزها كجسم أجنبي، تلتصق بها بدنيًا وتطلق سلسلة معقدة من الأحداث مورطة المركبات الأخرى للجهاز المناعي التي تعمل على تدمير الجرثوم في النهاية.

وتتنوع الأضداد حسب وظائفها المتخصصة في الجسم هذه الاختلافات، وهذا التنوع يعرف بدقة بواسطة البنية الكيميائية للضد والذي بدوره يحدد صنف الضد (أو الجلوبيولين المناعي)، وهناك خمسة أصناف كبرى للأضداد: (الجلوبيولين ج، آ، م، ي، د)، و(الجلوبيولين ج) لها أربع تحت أصناف مختلفة بينما يندرج تحت (الجلوبيولين آ) صنفان، وكل صنف من الجلوبيولين المناعي يمتلك مواصفات كيميائية مميزة والتي توفر له وظائف خاصة به ومميزة له (الشكل- 3).

وعلى سبيل المثال: تتشكل أضداد (الجلوبيولين ج) بكميات كبيرة، وتستمر في الدوران لمدة أسابيع قليلة وتهاجر من مجرى الدم إلى النسج بسهولة، وهي الوحيدة التي تعبر المشيمة وتنقل بعض المناعة من الأم إلى الوليد.

ينتج (الجلوبيولين آ) بالقرب من الأغشية المخاطية ويجد طريقه إلى داخل المفرزات مثل الدموع والصفراء (مفرزات المرارة)، واللعاب، والمخاط حيث تحمي الأخماج في السبيل التنفس والأمعاء، وبعضه يظهر في الدوران. الأضداد من نوع الجلوبيولين م، فهي أول الأضداد تشكلاً ضد الأخماج للوقاية خلال الأيام الأولى من العدوى. أما الأضداد من نوع ي فهي مسؤولة عن الاستجابات التحسسية.

وتحمي الأضداد الجسم من الأخماج بعدة طرق مختلفة، على سبيل المثال: بعض المتعضيات مثل الفيروسات يجب أن تلتصق بخلايا الجسم قبل أن يمكنها أن تسبب الخمج، لكن الأضداد المرتبطة بسطح الفيروس يمكنها أن تتداخل مع قدرة الفيروس على الالتصاق بالخلايا المضيفة بالإضافة لذلك يمكن للأضداد المرتبطة بسطح بعض المتعضيات أن تفعل مجموعة من البروتينات التي تسمي جهاز المتممة والتي يمكنها مباشرة قتل بعض الجراثيم أو الفيروسات، والجراثيم المغطاة بـالأضداد أسهل للصفائح المعتدلة أن تبلعها وتقتلها من الجراثيم التي لم تغطى بالأضداد، وكل هذه الأفعال من الأضداد تمنع المتعضيات من النجاح في غزو أنسجة الجسم والتسبب بأخماج خطيرة.

والعمر الطويل للخلايا البلازمية تمكننا من كسب مناعة ضد الفيروسات والجراثيم التي أصابتنا لسنوات عديدة سابقة على سبيل المثال: بمجرد أن يكتسب الناس مناعة ضد فيروسات الحصبة عبر سلسلة اللقاح الحي، فلن يصابوا بالمرض غالبًا؛ لأنهم سيحتفظون بالخلايا البلازمية والأضداد لسنوات عديدة، وهذه الأضداد تمنع الخمج.

الخلايا التائية

الخلايا اللمفاوية التائية ويرمز لها (CD3) في التقارير المخبرية، وهي نمط آخر من الخلايا المناعية التي تهاجم مباشرة الخلايا المصابة بالفيروسات كما تعمل كمنظمات للجهاز المناعي (أوركسترا الجهاز المناعي) أو العقل المدبر.

وتتطور الخلايا التائية من الخلايا الجذعية المكونة للدم في نقي العظام لكنها تكمل تطورها في الغدة الصعترية، وهي عضو متخصص بالجهاز المناعي في الصدر حيث تتطور الخلايا اللمفاوية التائية إلى خلايا تائية ناضجة كما تقوم هذه الغدة بالتخلص من الخلايا التائية التي لديها احتمال ولو ضئيل لمهاجمة خلايا الإنسان السليمة نفسه أي مهاجمة للذات، والخلايا التائية الناضجة تترك الغدة الصعترية وتزور الأعضاء الأخرى من الجهاز المناعي مثل الطحال والعقد اللمفاوية ونقي العظام والدم.

وكل خلية تائية تتفاعل مع مستضد محدد لها، تمامًا كما تتفاعل جزيئة الضد مع المستضد الخاص بها (كما ذكرت في الخلايا البائية)، وذلك عبر جزيئات موجودة على سطح الخلايا التائية تشبه المستقبلات، وتنوع الخلايا التائية كبير جدًا لدرجة أن الجسم لديه خلايا تائية يمكنها أن تتفاعل مع أي مستضد، وللخلايا التائية قدرات على تمييز المستضد وهي مختلفة في وظيفتها، وهناك خلايا تائية قاتلة أو قاتلة للخلية المصابة وتعرف في التقارير المخبرية بالخلايا التائية السامة (CD8)، والخلايا التائية المساعدة التي عادة يرمز لها في التقارير المخبرية. (CD4)

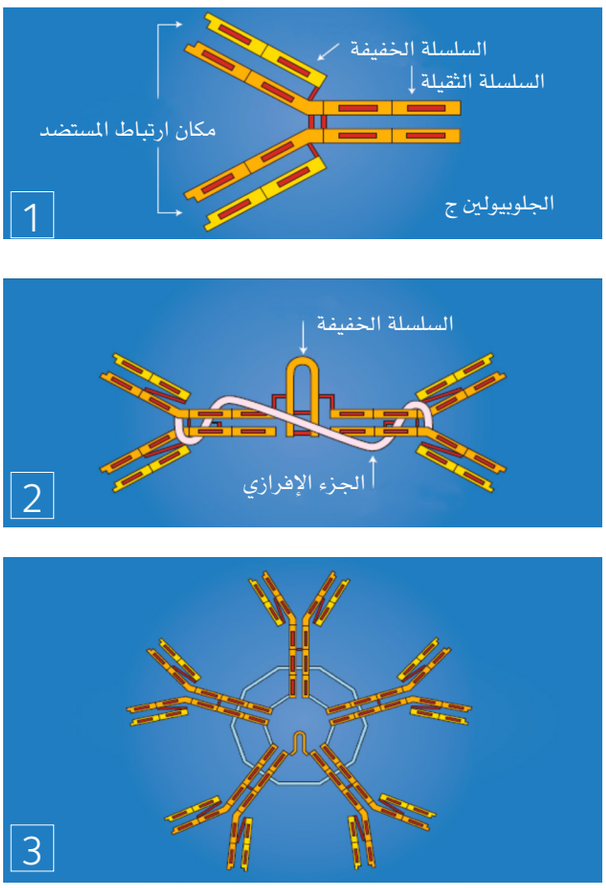
وهناك الخلايا التائية المنظمة، كل منها لديه دور مختلف يلعبه في الجهاز المناعي. الخلايا التائية القاتلة أو السامة للخلية تقوم بتدمير الخلايا المصابة، والخلايا التائية القاتلة تحمي الجسم من نوع معين من الجراثيم والفيروسات والتي لها القدرة على البقاء وإعادة الإنتاج والتكاثر داخل خلايا الجسم، والخلايا التائية القاتلة تستجيب للأنسجة الغريبة في الجسم مثل الكلية المزروعة، والخلية القاتلة يجب أن تهاجر إلى مكان الخمج وتلتصق مباشرة بالهدف لتضمن تدميره، والخلية التائية المساعدة تساعد الخلايا البائية على إنتاج الأضداد وتقوم بمساعدة الخلية التائية القاتلة أو السامة في هجومها على المواد الغريبة الأجنبية، والخلايا التائية المنظمة تعمل على تثبيط الخلايا اللمفاوية التائية الأخرى، وبدون هذه الخلايا المنظمة سيبقى الجهاز المناعي فعالاً ويعمل حتى بعد شفاء الخمج، وبدون الخلايا التائية المنظمة هناك احتمال أن يبقى الجسم يتفاعل للخمج بردة فعل مبالغ فيه وأكثر من اللازم مما قد يؤذي الجسم، فهي تعمل كمنظم حرارة (ثرموستات) للجهاز اللمفاوي لجعله يعمل بشكل كافٍ ليس كثيرًا وليس قليلاً.

الخلايا القاتلة بطبيعتها

سميت الخلايا القاتلة بطبيعتها لأنها تقتل الخلايا المصابة بالفيروسات بسهولة، وقيل أيضًا قاتلة طبيعية لأنها لا تحتاج التعليم داخل الغدة الصعترية مثل الخلايا التائية، وتشتق الخلايا القاتلة بطبيعتها من نقي العظام، وتوجد بأرقام منخفضة نسبيًا في مجرى الدم وفي النسج، وهي مهمة للدفاع ضد الفيروسات، وربما أيضًا الوقاية من السرطان، وتقوم هذه الخلية القاتلة بقتل الخلية المصابة بالفيروسات عبر حقنها بجرعة قاتلة من الكيميائيات وهي مهمة بشكل خاص في الدفاع ضد فيروسات الحلأ، وهذه العائلة من الفيروسات تشمل عقولة الشفة التقليدية وهي نوع من الحلأ (الحلأ البسيط) وأيضًا فيروس أبشتاين بار المسبب لداء وحيدات النوى الخمجي، وفيروس الحماق المسبب لجدري الماء.

تركيب الجلوبيولين المناعي، الفصل الأول، شكل (3):

تتشابه الجلوبيولينات المناعية حسب أصنافها وأنواعها مع بعضها في أجزاء من تركيبها بشكل عام، وكلهم لديهم مناطق التصاق مع المستضد والتي تلتصق بشكل نوعي وخاصة مع المستضد الأجنبي.



1. **الجلوبيولين ج**
هو صنف كبير من أصناف الجلوبيولينات المناعية في الجسم ويوجد في مجرى الدم وفي النسج.

2. **الجلوبيولين أ**
يتكون من جزيئتين مرتبطتين معًا بواسطة سلسلة الإفرازات داخل المخاط وعصارات الأمعاء والدموع حيث إنها تحمي هذه المناطق من الخمج.

3. **الجلوبيولين م**
يتكون من خمسة جزيئات جلوبيولين مناعية مترابطة مع بعضها البعض، وتتكون في مرحله مبكرة جدًا من الارتكاس المناعي، وتفعل المتممة بسهوله شديدة.

الخلايا المعتدلة

هي الخلايا البيضاء متعددة النوى، وتوجد بأعداد ضخمة تفوق كل أنماط الكريات البيضاء الأخرى وتشكل نصف أو أكثر الكريات البيضاء وتسمى كذلك بالخلايا الحبيبية وتظهر في التقرير المخبري كجزء من تعداد الدم الكلي مع العد التفريقي، وتوجد في مجرى الدم ويمكنها الهجرة إلى مواقع الخمج خلال دقائق، وهذه الخلايا مثل الخلايا الأخرى في الجهاز المناعي متطورة من الخلايا الجذعية المكونة للدم في نقي العظام.

ويزداد عدد الكريات البيضاء في مجرى الدم خلال الخمج، وهي مسؤولة بشكل أكبر عن ارتفاع تعداد الكريات البيضاء المشاهد في بعض الأخماج حيث تغادر هذه الخلايا مجرى الدم وتتراكم في الأنسجة خلال الساعات الأولى القليلة من الخمج كما أنها مسؤولة عن تكون القيح، ودورها الرئيسي هو بلعمة الجراثيم أو الفطريات وقتلهما، وطريقتها في القتل تعتمد على بلعمة المتعضيات الخمجة في أكياس خاصة من الغشاء الخلوي ثم تلتحم بعد ذلك بالأجزاء الأخرى من الخلية المعتدلة التي تحتوي على كيميائيات سامة والتي تقتل المتعضيات، ودورها ضئيل في الدفاع ضد الفيروسات.

الكريات البيضاء وحيدات النواة

ترتبط وحيدات النواة بشكل قريب مع الخلايا المعتدلة متعددة النوى، وتتجول في مجرى الدم، وتشكل (5-15 %) من كريات الدم البيضاء، وهي أيضًا تبطن جدران الأوعية الدموية في أعضاء مثل الكبد والطحال، وهناك تأسر المتعضيات الصغيرة كالجراثيم وغيرها عند عبور هذه الجراثيم للكبد والطحال، وعندما تترك وحيدات النواة مجرى الدم وتدخل الأنسجة تغير شكلها وحجمها وتصبح بالعات كبيرة تسمى الماكرو فاج، والبالعات الكبيرة أساسية لقتل الفطريات وصنف من الجراثيم تنتمي لها عصية مرض السل تسمى الميكوبكتيريا، وبشكل مشابه للمتعادلة تقوم البالعات الكبيرة ببلعمة الميكروبات وإيصال كيميائيات سامة مباشرة للغازي الأجنبي لقتله، وتعيش البالعات الكبيرة مدة أطول من المعتدلة، وهي هامة خاصة للأخماج المزمنة والتي تنمو ببطء، وقد تتأثر البالعات الكبيرة بالخلايا التائية وعادة تشترك مع الخلايا التائية في قتل المتعضيات الممرضة.

السيتوكينات

السيتوكينات، هي مجموعة بروتينات هامة جدًا في الجسم، وهذه البروتينات الصغيرة تعمل كهرمونات للجهاز المناعي، ويتم إنتاجها كاستجابة للتهديد وتشكل شبكة اتصالات للجهاز المناعي، وفي بعض الحالات تقوم خلايا الجهاز المناعي بالتواصل مع بعضها باللمس مباشرة لكن عادة ما تتواصل الخلايا بإفراز السيتوكينات التي تؤثر على الخلايا المناعية الأخرى القريبة منها والبعيدة، الجهاز الذكي يسمح لمعلومات مفصلة أن تصل بسرعة لتحذر الجسم عن حالة التهديد .السيتوكينات عادة لاتقاس سريرياً ولكنها قد تظهر مخبرياً بأسماء مثل: إنترلوكين 2 وإنترلوكين 4 وإنترلوكين 6، ملاحظة يرمز للإنترلوكين بـ IL، وللعلم فإن بعض الستوكينات تم تسميتها قبل البدء بترقيم الإنترلوكين وبالتالي لها أسماء مختلفة.

المتممة

ويتكون جهاز المتممة من (30) بروتينًا دمويًا تعمل بشكل منتظم لتدافع ضد الخمج، ومعظم البروتينات في جهاز المتممة تنتج في الكبد، وبعض بروتينات جهاز المتممة تغلف الجراثيم لتجعلها أسهل التقاطا بواسطة المعتدلة، ومكونات المتممة الأخرى ترسل إشارات كيميائية لتجذب المعتدلة إلى أماكن الخمج، ويمكن لبروتينات المتممة أن تجتمع على سطح المتعضيات مكونة مركبًا مناعيًا، وهذا المركب المناعي يمكنه ثقب جدار خلية المتعضي الميكروبي وتدميره.

أمثلة عن كيفية محاربة الجهاز المناعي للأخماج

الجراثيم:

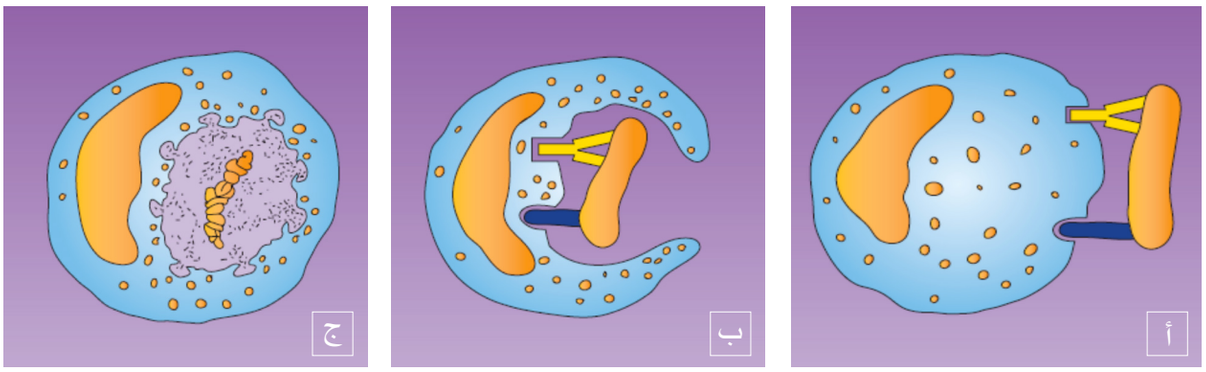
أجسادنا تغطيها الجراثيم، وتحويها معظم السطوح في بيئتنا، ويعمل الجلد والأغشية المخاطية الداخلية كحاجز فيزيائي للمساعدة في منع الأخماج، وعندما يسبب المرض تدمير أو جرح أو التهاب الأغشية المخاطية أو الجلد عندها يمكن للجراثيم أن تدخل إلى الجسم، وعادة عندما تدخل الجراثيم الممرضة إلى الأنسجة تغطيها مباشرة الأضداد والمتممة، وهذا يسمح للكريات البيض المعتدلة أن تميز بسهولة هذه الجراثيم كشيء غريب، وعندها تقوم المعتدلة بابتلاع الجراثيم وتدميرها، وعندما تعمل كل من الأضداد والمتممة والمعتدلة بشكل طبيعي تقتل الجراثيم بشكل فعال لكن عندما يكون عدد الجراثيم كبيرًا أو هناك نقص في إنتاج الأضداد أو المتممة أو المعتدلة يحدث الخمج الجرثومي.

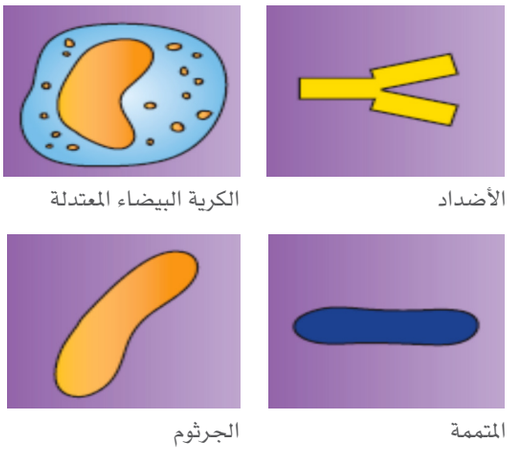
الفيروسات:

معظمنا معرض للفيروسات بشكل متكرر، والطريقة التي تدافع بها أجسادنا ضد الفيروسات مختلفة عن الطريقة التي يحارب الجسم فيها الجراثيم، فالفيروسات تعيش فقط وتتكاثر داخل خلايانا، وهذا يساعدها على الاختباء عن

أجهزتنا المناعية، وعندما يصيب الخلية فيروس تفرز الخلية سيتوكين لتحذر الخلايا الأخرى بوجود خمج، وهذا التحذير عادة يمنع الخلايا الأخرى من الإصابة بالخمج، ولسوء الحظ الكثير من الفيروسات تتغلب على هذه العملية الوقائية وتستمر بنشر الخمج لكن الخلايا التائية الجوالة والخلايا القاتلة بطبيعتها تنتبه للغزو الفيروسي وتهاجر إلى مكانه وتقتل الخلية التي تستضيف الفيروس، وهذه الطريقة لقتل الفيروس مدمرة جدًا بسبب التضحية بالعديد من خلايانا لكنها طريقة فعالة لاستئصال الفيروس، وفي الوقت نفسه الذي تقوم فيه الخلايا اللمفاوية التائية بقتل الفيروس فهي أيضًا تخبر الخلايا اللمفاوية البائية أن تنتج أضداد، وعندما نصاب بنفس الفيروس مرة ثانية تساعد الأضداد على منع الخمج، وتنتج أيضًا خلايا ذاكرة تائية، وتستجيب بسرعة للخمج الثاني، وهذا يؤدي إلى سير ألطف للخمج.

العملية الطبيعية المضادة للجراثيم:
الفصل الأول، الشكل (4)





في معظم الحالات يتدمر الجرثوم بتعاون الخلايا البالعة والأضداد والمتممة:

أ. **الخلية المعتدلة تلتحم بالجرثوم:** يغلف الجرثوم بأضداد خاصة ومتممة ثم تبدأ الخلية البالعة بمهاجمة الجرثوم بواسطة الالتصاق بجزيئات الأضداد والمتممة.

ب. **بلعمة الجرثوم:** بعد الالتصاق بالجرثوم تبدأ الخلية البالعة ببلع الجرثوم، وذلك بتمديد نفسها حول الجرثوم وبلعه.

ج. **تدمير الجرثوم:** حالما تمت بلعمة الجرثوم تفرغ أكياس من الإنزيمات أو الكيميائيات إلى داخل الفجوة حيث يقتل الجرثوم.

الجهاز المناعي وأمراض عوز المناعة الأولية

تصنف الأعواز المناعية إلى أعواز أولية بدئية وثانوية مكتسبة، الأعواز المناعية الأولية هي بدئية لأن الجهاز المناعي هو السبب البدئي ومعظمها ناجم عن خلل في الجينات ويمكن توارثه، والأعواز المناعية الثانوية المكتسبة سميت كذلك لأنها تحدث بسبب حالات أخرى وهي شائعة، وقد تحدث كجزء من مرض آخر أو كنتيجة لبعض الأدوية، وقد تحدث بسبب التقدم بالعمر وسوء التغذية، وبعض الأخماج مثل الإيدز، أكثر الأدوية ترافقاً مع عوز المناعة الثانوي هي الأدوية الكيميائية والأدوية المثبطة للمناعة، ومن مسببات نقص المناعة كذلك السرطان، ورفض العضو المزروع، وداء المناعة الذاتية.

ومن أعواز المناعة الثانوية فقد البروتينات في الأمعاء أو في الكلى، عندما تفقد البروتينات فتفقد الأضداد المناعية كذلك مسببة انخفاض في عدد الجلوبيولينات المناعية أو انخفاض مستويات الأضداد، ومن المهم تمييز هذه الأمراض وتشخيصها؛ لأنه إذا أمكن إصلاح المسبب فإن وظيفة الجهاز المناعي تعود لطبيعتها.

وبغض النظر عن السبب الجذري فإن معرفة العوز المناعي الثانوي وتدبير الدعم المناعي له يمكن أن يفيد هذه الحالات، وأنماط الدعم والعلاج المتوفرة يمكن أن تكون مقاربة ومشابهة بالتدبير المستعمل لأعواز المناعة الأولية.

وأمراض عوز المناعة الأولية هي مجموعة من الاضطرابات سببها نقص أساسي في الوظيفة المناعية داخلية المنشأ في الخلايا المناعية أو متأصلة موروثة في خلايا وبروتينات الجهاز المناعي، وهناك أكثر من 185 مرض عوز مناعة أولي، بعضها شائع نسبيًا بينما الأخرى نادرة، وبعضها يؤثر في خلية وحيدة أو بروتين في الجهاز المناعي والآخر قد يؤثر في اثنين أو أكثر من المركبات في الجهاز المناعي، وبالرغم من أن أمراض عوز المناعة الأولية قد تختلف عن بعضها البعض في أوجه مختلفة إلا أنها تتشارك في صفة واحدة مهمة وهي أنها كلها تنجم عن نقص في واحد أو أكثر من عناصر ووظائف الجهاز المناعي الطبيعي مثل الخلايا التائية، الخلايا البائية، الخلايا القاتلة بطبيعتها، الكريات البيض أو متعددة النوى أو وحيدات النواة أو الأضداد المناعية أو السيتوكينات أو جهاز المتممة، ومعظمها أمراض وراثية وقد تظهر في العائلات مثل: عوز الجلوبيولين المناعي جاما المرتبط بالكروموسوم (X) أو نقص المناعة المشتركة الشديد.

أما أمراض أعواز المناعة الأولية الأخرى مثل عوز المناعة المتنوع الشائع وعوز الجلوبيولين المناعي آ الانتقائي ليست دائمًا موروثة بشكل واضح أو بنمط يمكن التنبؤ به، وفي هذه الاضطرابات السبب مجهول، ولكن يعتقد أن التفاعل البيني لعوامل بيئية وجينية قد تلعب دورًا في حدوثها.

وبسبب أن الوظيفة الأكثر أهمية للجهاز المناعي هو الحماية من الأخماج، فإن الأشخاص الذين لديهم أمراض عوز مناعة أولية لديهم زيادة التأهب للأخماج، وهذا قد يشمل الكثير من الأخماج، أخماج صعب شفاؤها، أخماج شديدة غير معتادة أو أخماج لجراثيم وكائنات عضوية غير عادية، وقد يتوضع الخمج في أي مكان من الجسم، والأماكن الشائعة هي الجيوب (التهاب الجيوب)، القصبات (التهاب القصبات)، الرئة (ذات الرئة)، السبيل المعوي (الإسهال المعوي).

والوظيفة أخرى للجهاز المناعي هو التمييز بين النسيج السليم (الذات) والجسم الأجنبي الغريب عن الجسم، مثل متعضيات كائنات عضوية صغيرة، وغبار الطلع، وكلية مزروعة من شخص آخر، وفي بعض أمراض عوز المناعة لا يستطيع الجهاز المناعي التمييز بين الذاتي والأجنبي الغريب، بالإضافة إلى زيادة الأهبة للأخماج فإن الأشخاص المصابين بعوز المناعة الأولية أيضًا يكون لديهم أمراض مناعة ذاتية والتي فيها يهاجم الجهاز المناعي الخلايا الذاتية لجسم الإنسان نفسه والأنسجة كما لو كانت هذه الخلايا أجنبية غريبة وليست ذاتية أي من الإنسان نفسه.

وهناك أيضًا أنماط قليلة من عوز المناعة الأولية فيها القدرة على الاستجابة للخمج سليمة وغير مصابة، لكن القدرة على تنظيم تلك الاستجابة والتفاعل يكون غير طبيعي، ومن الأمثلة عليها متلازمة التكاثر اللمفاوي المناعي الذاتي والمسمى (ALPS)، وعوز مناعة مرتبط بالكروموسوم (X)، واعتلال الغدد الصماء العديد مع الاعتلال المعوي والمسمى IPEX.
ويمكن أن تحدث أمراض عوز المناعة الأولية في أي عمر، وإن كان الوصف الأصلي لهذه الأمراض كان عند الأطفال، ولكن بزيادة الخبرة الطبية هناك الكثير من المراهقين والبالغين تم تشخيصهم بأمراض نقص المناعة الأولية هذا جزئيًا بسبب حقيقة أن بعض هذه الاضطرابات مثل عوز المناعة المتنوع الشائع وعوز الجلوبيولين المناعي آ الانتقائي قد يكون بدئها السريري عند البالغين، وتوجد معالجة فعالة لعدة أعواز مناعية أولية، وكثير من الأشخاص بهذه الاضطرابات يمكنهم أن يعيشوا حياة طبيعية نسبيًا، وأعتقد سابقًا أن أمراض عوز المناعة الأولية نادرة جدًا لكن الأبحاث الحديثة بينت أنها أكثر شيوعًا كمجموعة مما نظن حيث تم تقدير أن واحد من كل 1200 إلى 2000 شخص لديهم نمط معين من نقص المناعة الأولية.

الفصل (2)

فقد الجلوبيولين المناعي جاما:

المرتبط بالصبغي أكس أو المرتبط بالوراثة الجسمية المتنحية

Agammaglobulinemia: X–linked and Autosomal Recessive

تعريف فقد الجلوبيولين المناعي جاما المرتبط بالصبغي إكس

النقص الأساسي لكلا من فقد الجلوبيولين المناعي جاما المرتبط بإكس وفقد الجلوبيولين المناعي جاما المتنحي جسدياً هو فشل طلائع الخلية اللمفاوية البائية في النضج إلى خلية بلازمية، وبما أنها ينقصها الخلايا المسؤولة عن إنتاج الجلوبيولين المناعي فإن هؤلاء المرضى لديهم نقص شديد في كل أنواع الجلوبيولينات المناعية. فقد الجلوبيولين المناعي جاما المرتبط بالصبغي إكس أول ما وصف عام 1952 بواسطة دكتور بروتون، ولذا يسمى أحيانًا فقد الجلوبيولين المناعي جاما لبروتون أو فقد الجلوبيولين المناعي جاما الخلقي الولادي، وهو أحد أوائل أمراض نقص المناعة التي تم اكتشافها، وهو مرض نقص مناعة وراثي، وفيه يكون المرضى غير قادرين على إنتاج الأضداد، وهي البروتينات التي يتشكل منها الجلوبيولين المناعي أو أجزاء الجلوبيولين المناعي من بلازما الدم.

إن الأضداد هي جزء مهم وأساسي في دفاع الجسم ضد أنواع معينة من الميكروبات مثل الجراثيم أو الفيروسات، والأضداد هامة للتعافي من الأخماج والحماية من تكرار الإصابة بأخماج معينة أكثر من مرة، وهناك أضداد صمُمت بشكل خاص ونوعي لترتبط مع كل وأي جرثوم (مثل ارتباط القفل بالمفتاح)، عندما يتوضع ميكروب (جرثوم) على الغشاء المخاطي أو يدخل الجسم، وترتبط بسطحه جزيئات الأضداد، فالضد المرتبط بسطح الميكروب قد يكون له تأثير مفيد واحد أو أكثر، على سبيل المثال بعض الجراثيم يجب أن تلتصق بخلايا الجسم قبل أن تتمكن من التسبب بالخمج، والأضداد تمنع الجراثيم من الالتصاق بالخلايا.

والأضداد على سطح بعض الجراثيم سُتفعل أيضًا دفاعات الجسم الأخرى مثل مجموعة بروتينات تسمى المتممة والتي يمكنها قتل الجراثيم أو الفيروسات مباشرة، وأخيرًا الجراثيم المغطاة بالأضداد يَسهُل على خلايا كريات الدم البيضاء (البالعات) بلعمتها وقتلها بالمقارنة مع الجراثيم التي لا تغطيها الأضداد كل هذه الأفعال تمنع الجراثيم من غزو أنسجة الجسم حيث قد تسبب أخماج خطيرة. (راجع فصل الجهاز المناعي وأمراض عوز المناعة الأولية).

إن الخلل الأساسي في فقد الجلوبيولين المناعي جاما المرتبط بالصبغي إكس هو عدم مقدرة المريض على إنتاج الأضداد، وتُنتج الأضداد بواسطة خلايا متخصصة في الجسم تسمى الخلايا البلازمية تتطور الخلايا البلازمية في سلسلة من الخطوات تبدأ بالخلايا الجذعية المتواضعة في نقي العظام، والخلايا الجذعية تعطي خلايا لمفاوية غير ناضجة تسمى بسليفة الخلايا اللمفاوية البائية التي تتطور لاحقًا إلى سابقة الخلايا اللمفاوية البائية والتي تتطور لتعطي الخلايا اللمفاوية البائية.

وكل خلية لمفاوية بائية تحمل على سطحها عدد قليل من الجلوبيولينات المناعية والتي لديها المقدرة على تصنيعها، وهذا الجلوبيولين المناعي السطحي يستطيع الارتباط بالأجسام الأجنبية (المستضدات)، وعندما نضع الخلية اللمفاوية البائية بتلامس مع المستضد الخاص بها مثل المكورات الرئوية أو الكزاز تتطور لتتضج إلى خلايا بلازمية وهي متخصصة في تكوين وإفراز كميات كبيرة من ذلك الضد الخاص.

وكل خلية بائية تصنع أضداد أو جلوبيولين مناعي مختلفة قليلاً لتسمح للجسم بالاستجابة إلى ملايين من الأجسام الأجنبية المختلفة، ومعظم مرضى فقد الجلوبيولين المناعي جاما المرتبط بالصبغي إكس لديهم أعداد طبيعية من طلائع الخلايا اللمفاوية البائية ولكن عدد قليل جدًا منها يتطور إلى خلايا لمفاوية بائية، وهذا هو الخلل الخفي في المرض يعني فشل نضج طلائع الخلايا اللمفاوية البائية إلى خلايا لمفاوية بائية.

وهؤلاء المرضى لديهم طفرة في الجين اللازم للتطور الطبيعي إلى لمفاويات بائية، واكتشف هذا الجين عام1993، ويسمى بروتون تيروزين كيناز أي مفعل التيروزين، وسمي الجين كذلك تكريمًا لمكتشف هذا الاضطراب الدكتور بروتون، وموروثة المرض تتوضع على الكروموسوم إكس بعد أن عرف أن الخلل في بروتون تيروزين كيناز هو المسبب له أصبح واضحًا أن حوالي 85٪ فقط من الأطفال بفقد الجلوبيولين المناعي جاما وغياب الخلايا البائية كان لديهم طفرة في البروتون تيروزين كيناز، وبما أن المرض هو اضطراب مرتبط بالمورثة إكس فإنه يصيب الذكور فقط، لكن أصبح من المعروف لسنوات عديدة أنه كان هناك إناث لديهن نقص مناعي يشبه فقد الجلوبيولين المناعي جاما، واقترح أخصائيو المناعة أن هناك أشكال من نقص الجلوبيولين المناعي جاما ينتقل وراثياً بصفة جسدية مقهورة وهذه الحالات تشمل اضطرابات في:

السلسلة ثقيلة (IGHM) اعتلال السلسلة الثقيلة ميول
5 لمبدا (IGLL1)
آلفا Ig (CD79A)
Igß CD79B
BLNK(BLNK)

كل هذه الجينات هي بروتينات تعمل مع بروتون تيروزين كيناز لتدعم تطور الخلايا البائية إلى سابقة الخلايا البائية، والمرضى الذين لديهم طفرات في أي من هذه الجينات لديهم موجودات مخبرية سريرية تشبه تلك المشاهدة عند مرض الطفرة في بروتون تيروزين كيناز.

الأعراض السريرية لنقص الجلوبيولين المناعي جاما المرتبط بالصبغي إكس

يكون هؤلاء المرضى عرضة لتطور الأخماج لأنهم ينقصهم الأضداد، وتحدث الأخماج بشكل متكرر على سطوح الأغشية المخاطية أو بالقرب منها مثل: الأذن الوسطى (التهاب الأذن)، الجيوب (التهاب جيوب) والرئتين (ذات رئة أو التهاب القصبات) لكن في بعض الأحيان قد تصيب الأخماج مجرى الدم أو الأعضاء الداخلية أيضًا، وقد تكون المشكلة في أخماج معدية معوية خاصة تلك التي تحدث بسبب الطفيليات والجيارديا، والجيارديا قد تسبب ألم بطني، وإسهال، وضعف النمو أو فقد بروتينات المصل مثل الجلوبيولين جاما.

وبعض المرضى المصابين بنقص الجلوبيولين المناعي جاما لديهم أيضًا مشكلة أخماج جلدية، وحيث إن هؤلاء المرضى بدون أضداد فإن أي من هذه الأخماج قد تغزو مجرى الدم وتنتشر إلى الأعضاء الأخرى عميقًا داخل الجسم مثل: العظام، المفاصل والدماغ، الخمج في المرضى ينتج عادة عن الميكروبات التي تُقتل أو تَفقد فعاليتها بواسطة الأضداد عند الأشخاص الطبيعيين.

الجرثوم الشائع الذي يسبب الخمج هو المكورات الرئوية والمكورات العقدية والمكورات العنقودية والمستدمية النزلية، ومن الجدير بالذكر، أن بعض الأنواع خاصة من الفيروسات قد تسبب أخماجًا خطيرة عند هؤلاء المرضى، والعيب في الخلايا البائية موجود منذ الولادة والأخماج قد تبدأ بأي عمر، ولكن الأخماج عادة لا تحدث بتكرار غير معتاد حتى وقت ما بين عمر (6-18) شهرًا بسبب أن الرضع محميين بواسطة الأضداد المكتسبة من الأم خلال الحمل.

بالفحص البدئي معظم المرضى بنقص الجلوبيولين جاما لديهم اللوزات والعقد اللمفاوية صغيرة جدًا (العقد اللمفاوية هي الغدد الموجودة في عنقك)، وذلك بسبب أن معظم حجم اللوزات والعقد البلعمية هو مكون من الخلايا اللمفاوية البائية، وبغياب الخلايا اللمفاوية ينقص حجم هذه الأنسجة.

تشخيص فقد الجلوبيولين جاما المرتبط بالصبغي إكس

إن تشخيص فقد الجلوبيولين جاما يجب التفكير به عند أي طفل يصاب بأخماج متكررة أو أخماج شديدة، خاصة إذا كان المريض لديه عقد لمفاوية ولوزات صغيرة أو معدومة. أول اختبار ماسح يجب أن يكون تقييم الجلوبيولينات المناعية في الدم حيث تنقص بشده كل الجلوبيولينات المناعية أو تغيب في معظم المرضى المصابين بفقد الجلوبيولين جاما وهذه تشمل الجلوبيولين المناعي (آ، م، ج) لكن هناك إستثناءات.

بعض المرضى ينتجون كميات قليلة من الجلوبيولين المناعي (م، ج) بالإضافة إلى أن الأطفال حديثي الولادة الطبيعيين ينتجون كميات قليلة من الجلوبيولينات المناعية، وهذا شيء يعتبر طبيعيًا في الأشهر القليلة الأولي من الحياة، مما يجعل من الصعب تمييز الطفل الطبيعي الذي لديه تأخر في إنتاج الجلوبيولين المناعي عن الطفل الذي لديه نقص حقيقي في المناعة.

إذا كانت الجلوبيولينات المناعية منخفضة أو إذا شك الطبيب بقوة في تشخيص فقد الجلوبيولين جاما يجب قياس عدد الخلايا البائية في الدم المحيطي، والنسبة المنخفضة من الخلايا البائية (غائبة تقريبًا) المخبرية الموجودة في الدم هي الأكثر وصفية والموثوقة والتي يعتمد عليها في التشخيص. إذا كان لدى الطفل حديث الولادة أخ، أخت، ابن خاله أو خال مصابون بفقد الجلوبيولين جاما، فإن الطفل يحتمل أن يكون مصابًا بعوز مناعة مشابه، وعلى الأسرة والطبيب أن يحددا نسبة الخلايا البائية في الدم، وذلك للبدء بالمعالجة قبل أن تبدأ الأعراض ويمرض الطفل.

ويمكن إثبات تشخيص فقد الجلوبيولين جاما المرتبط بالصبغي إكس بكشف غياب بروتين التيروزين كيناز في وحيدات الخلية المسماة المونوسيت أو الصفيحات أو بكشف الطفرة في بروتين التيروزين كيناز في الحمض النووي الريبي (DNA)، وكل عائلة لديها طفرة بروتين التيروزين كيناز مختلفة عن العوائل الأخرى لكن أفراد الأسرة الواحدة عاده لديهم نفس الطفرة، والجين الخاص الذي يسبب فقد الجلوبيولين جاما الجسدي المتنحي يمكن معرفته بوسطة تحليل الحمض النووي الريبي (DNA).

وراثة فقد الجلوبيولين جاما المرتبط بالصبغي إكس

إن كلا المرضين هي أمراض جينية ويمكن توريثها في الأسرة، ومن المهم أن نعرف نمط الوراثة حتى تعرف الأسرة لماذا أصيب طفلها وخطورة إصابة الأطفال المستقبليين لهذه العائلة وأثر ذلك على أفراد الأسرة الآخرين، والآن وبعد أن عُرف الجين المسبب فإنه من الممكن فحص الأخوات الإناث للمريض والأقارب الإناث مثل الخالات لمعرفة إذا كُن حاملات للمرض إن الأشخاص الحاملين ليس لديهم أعراض لكن هناك احتمال 50٪ لنقل المرض لأولادهن الذكور في حالة فقد الجلوبيولين جاما المرتبط بالصبغي إكس، ومن الممكن أيضًا معرفة إذا كان جنين الأنثى الحاملة للمرض سيولد مصابًا بالمرض أم لا، وحاليًا يتم إجراء هذه الاختبارات الجينية في عدد قليل من المختبرات الطبية (راجع فصل الوراثة).

معالجة فقد الجلوبيولين جاما المرتبط بالصبغي إكس

في الوقت الحالي لا يوجد طريقة لشفاء المرضى المصابين بفقد الجلوبيولين جاما حيث لا يمكن إصلاح أو استبدال الجينات المصابة، ولا يمكن تطوير الخلايا السابقة للمفاويات البائية إلى خلايا لمفاوية بائية وخلايا بلازمية، ولكن يمكن إعطاء المرضى بعض الأضداد، وتعطى الأضداد على شكل جلوبيولينات مناعية (أو جلوبيولينات جاما) ويمكن إعطاءها مباشرة لمجرى الدم وريديًا أو تحت الجلد (راجع فصل المعالجة بالجلوبيولين المناعي والمعالجات الطبية الأخرى لعوز الأضداد).

تحوى مستحضرات الجلوبيولين المناعي على الأضداد التي تحل محل الأضداد الذي يعجز مرضى فقد الجلوبيولين جاما عن صناعتها بأنفسهم، وهذه المنتجات تحوى أضداد لمجموعة متنوعة من الميكروبات، والجلوبيولين المناعي يفيد في منع انتشار الأخماج داخل مجرى الدم وفي أنسجة الجسم العميقة أو في الأعضاء، وبعض المرضى قد يستفيدون من الإعطاء الفموي اليومي من المضادات الحيوية (الأنتي بيوتكس) لحمايتهم من الخمج أو لمعالجة التهاب الجيوب المزمن أو التهاب القصبات المزمن.

يجب عدم إعطاء اللقاح الفيروسي الحي لهؤلاء المرضى مثل تطعيم شلل الأطفال الحي، لقاح الحصبة، لقاح النكاف، لقاح الحصبة الألمانية، لقاح جدري الماء، لقاح فيروس الروتا بالرغم من كونها شائعة إلا أنه من المحتمل أن اللقاح الحي خصوصًا لقاح شلل الأطفال الفموي إذا ما أعطي لمرضى نقص الجلوبيولين جاما يمكنه نقل الأمراض التي صممت وأعطيت للوقاية منها.

التوقعات لمرضى فقد الجلوبيولين جاما المرتبط بالصبغي إكس

معظم المرضى الذين يتلقون الجلوبيولين المناعي بشكل منتظم يعيشون حياة طبيعية نسبيًا، ويجب عدم عزلهم عن المجتمع وتحديد أنشطتهم بل يجب تشجيعهم على المشاركة الفعالة في الرياضات الجماعية (كرة القدم مثلاً) كما يجب إعطاء الأخماج انتباه مضاعف من وقت لآخر، وللعلم فإن الأطفال المصابين بفقد الجلوبيولين جاما يمكنهم المشاركة في كل النشاطات المدرسية المعتادة وخارج المدرسية، وعندما يصلون سن البلوغ يمكنهم أن يعملوا بمهنة منتجة، ويمكن أن يكونوا أسرة، ويجب تشجيع وتوقع نمط حياة فَعال وكامل عند هؤلاء المرضى تحت العلاج.

الفصل (3)

عوز المناعة المتنوع الشائع

Common Variable Immune Deficiency

يشخص عوز المناعة المتنوع الشائع بشكل متكرر خاصة عند البالغين، يتميز بانخفاض مستوى الأضداد والجلوبيولينات المناعية والذي يسبب زيادة الأهبة للأخماج، وبينما يعتقد أنه ناجم عن خلل جيني فإن السبب الرئيسي له غير معروف في غالبية الحالات.

لمحة عن عوز المناعة المتنوع الشائع

بالمقارنة مع أعواز المناعة البشرية الأخرى فإن عوز المناعة المتنوع الشائع هو نمط شائع نسبيًا من عوز المناعة الأولية، ويوجد عند واحد من كل 25،000 شخص، وهذا هو سبب تسميته بالشائع، إن درجة ونمط العوز في الجلوبيولينات المناعية المصلية، والفحص السريري مختلف من مريض لآخر، ولهذا سمي المتغير المتنوع.

ويوجد عند بعض المرضى انخفاض في كلا الصنفين من الجلوبيولين المناعي (ج، آ)، ويوجد في آخرين انخفاض في الأنماط الثلاثة الرئيسية من الجلوبيولينات المناعية (ج، آ، م) وعند آخرين يوجد خلل في الخلايا التائية، وهذا له علاقة بزيادة الأهبة للأخماج وللمناعة الذاتية والتشكل الحبيبي والأورام للتأكد من تشخيص المرض بشكل صحيح يجب أن يكون هناك دليل على نقص وظيفة الأضداد، ويجب استبعاد الأسباب الأخرى المحتملة لهذه الاضطرابات المناعية المذكورة، والأخماج المتكررة والأخماج غير العادية قد تحدث خلال مرحلة الطفولة المبكرة وفي مرحلة المراهقة وما بعدها وفي البالغين.

ومرضى عوز المناعة المتنوع الشائع لديهم زيادة حدوث أمراض المناعة الذاتية والالتهابية والحبيبومات وزيادة القابلية للسرطان عندما يقارنون مع الناس العاديين، وفي بعض الأحيان اكتشاف وجود واحدة من هذه الحالات الأخرى المذكورة هي التي تقود إلى التشخيص.

إن المصطلحات الطبية لغياب أو انخفاض الجلوبيولينات المناعية هي فقد الجلوبيولين جاما، نقص الجلوبيولين جاما على التوالي بسبب الظهور المتأخر للأعراض والتشخيص المتأخر فإن أسماء أخرى كانت تستخدم قديما لوصف عوز المناعة المتنوع الشائع ومنها فقد الجلوبيولين جاما المكتسب أو فقد الجلوبيولين جاما الذي يبدأ عند البلوغ أو نقص الجلوبيولين جاما المتأخر، وحاليًا مصطلح "عوز المناعة المكتسب" يشير إلى متلازمة يسببها فيروس الإيدز ولا تستخدم لتدل على الأشخاص المصابين بعوز المناعة المتنوع الشائع.

الأعراض السريرية لعوز المناعة المتنوع الشائع

قد يصاب كل من الذكور والإناث بالمرض، ومعظم الحالات لا تشخص حتى العقد الثالث والرابع من الحياة، ولكن حوالي 20 % من المرضى لديهم أعراض المرض أو يكونون ناقصي المناعة في مرحلة الطفولة؛ لأن الجهاز المناعي بطيء النضج فلا يشخص المرض حتى يبلغ الطفل 4 سنوات من العمر، والأعراض المعتادة لعوز المناعة المتنوع الشائع هي أخماج متكررة تصيب الأذنين، جيوب الأنف القصبات (أنابيب التنفس) والرئتين (السبيل التنفسي)، وعندما تكون أخماج الرئة شديدة ومتكررة يحدث تلف دائم ثم توسع وتندب الشجرة القصبية وقد تتطور إلى حالة تسمى بتوسع القصبات، والميكروبات الشائعة الموجودة في هذه الأخماج الجيبية والرئوية هي جراثيم شائعة يمكنها عادة أن تسبب ذات الرئة (المستديمة النزلية، المكورات الرئوية، المكورات العنقودية) حتى عند الأشخاص غير المصابين بعوز المناعة المتنوع الشائع الهدف من معالجة التهابات الرئة هو منع تكرارها ومنع التلف المستمر المزمن لنسيج الرئة.

إن وجود السعال الصباحي المتكرر والمنتج لقشع أخضر أو أصفر قد يقترح وجود التهاب قصبات مزمن أو توسع القصبات، وقد يتطور تضخم العقد اللمفاوية عند هؤلاء المرضى في العنق، والصدر، والبطن ومن غير المعروف السبب الخاص، ولكن تضخم العقد اللمفاوية قد يسببه الخمج والاستجابة المناعية غير الطبيعية أو كلاهما، وبشكل مشابه يعد تضخم الطحال شائعًا نسبيًا كما هو التضخم في لويحات بايرز وهي مجموعة من العقد اللمفاوية تتوضع في جدران الأمعاء.

وفي حالات أخرى تتجمع مجموعات من الخلايا الالتهابية وتشكل حبيبومات أو ما تسمى بالأورام الحبيبية، ويمكن أن توجد في الرئتين، والعقد اللمفاوية، والكبد، والجلد، وأعضاء أخرى، وهي تتكون بشكل كبير من خلايا تسمى وحيدات النوى والبالعات الكبيرة، وقد تكون ارتكاس للخمج لكن السبب الفعلي غير معروف، وبالرغم من أن مرضى عوز المناعة المتنوع الشائع لديهم انخفاض في استجابة الأضداد المناعية ومستويات منخفضة من الجلوبيولينات المناعية في دمائهم، فإن بعض الأضداد التي ينتجها المرضى قد تهاجم أنسجة

المريض نفسه (أضداد ذاتية) وهذه الأضداد الذاتية قد تهاجم وتدمر خلايا الدم مثل كريات الدم الحمراء أو كريات الدم البيضاء أو الصفيحات.

بالرغم من أن معظم المرضى يظهر لديهم أولاً أخماج جرثومية متكررة، فإنه في حوالي 20 % من الحالات أول عرض يدل على الاضطراب المناعي هو وجود تعداد صفيحات منخفضة جدًا في الدم أو فقر دم شديد بسبب تدمير كريات الدم الحمراء، والأضداد الذاتية قد تسبب أمراض أخرى مثل التهاب المفاصل أو اضطرابات غُدية مثل مرض الغدة الدرقية، والشكاوي المعدية المعوية مثل ألم البطن، الغازات، الغثيان، التقيؤ، الإسهال ونقص الوزن يظهر عندهم كذلك.

إن التقييم الحذر للجهاز الهضمي قد يكشف سوء امتصاص الدسم وبعض أنواع السكريات أو أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة، وإذا أخذنا خزعة من مخاطية الأمعاء فقد تشاهد تبدلات وصفية لأحد الأمراض السابقة، وهذه التبدلات تساعد في تشخيص المشكلة ومعالجتها. عند بعض المرضى المصابين بمشاكل هضمية كشف لديهم الإصابة بـ الجيارديا لامبليا وهو طفيلي صغير كشف وجودها في الخزعات أو في عينات البراز. القضاء على هذه الطفيليات بالأدوية قد تقضي على الأعراض المعدية المعوية.

بعض المرضى الذين لا يأخذون العلاج الأمثل بالجلوبيولين المناعي،قد يتطور لديهم التهاب مؤلم لمفصل أو أكثر. هذه الحالة تسمى التهاب المفاصل العديد، في غالبية هذه الحالات لا يحتوي سائل المفصل على جراثيم. للتأكد أن هذا الالتهاب للمفاصل لا يسببه خمج قابل للمعالجة.يمكن أخذ عينة من سائل المفصل بواسطة إبرة ويمكن دراسة هذه العينة لكشف الجراثيم. في بعض الحالات قد ينجم عن جرثومة تسمى الميكوبلازما وعندها تكون صعبة التشخيص.

إن التهاب المفاصل النموذجي المترافق مع عوز المناعة المتنوع الشائع قد يصيب المفاصل الأكبر مثل مفاصل الركبتين، الكاحلين، المرفقين، والرسغين في حين أن المفاصل الصغيرة مثل مفاصل الأصابع فنادرًا ما تصاب. إن أعراض التهاب المفصل تختفي عادة بالمعالجة بالجلوبيولين المناعي الكافي والمضادات (أنتي بيوتكس) المناسبة. في بعض المرضى قد يحدث التهاب المفاصل حتى عندما يتلقى المريض كمية كافية من الجلوبيولين المناعي. أخيرًا مرضى عوز المناعة المتنوع الشائع قد يكون لديهم زيادة خطر الإصابة بسرطان السبيل الهضمي أو سرطان الجهاز اللمفاوي.

تشخيص عوز المناعة المتنوع الشائع

يجب الشك بالمرض عند وجود قصة تكرار لأخماج جرثومية تصيب الأذنين، الجيوب، القصبات والرئتين عند الأطفال أو البالغين. المواصفات المخبرية المميزة تشمل انخفاض مستويات الجلوبيولينات المناعية ج، وعادة آ وأحيانًا الجزء الآخر من التشخيص هو كشف إذا كان هناك نقص في الأضداد الوظيفية. وهذا يتم عبر قياس المستويات المصلية من الأضداد ضد مستضدات التطعيم مثل الكزاز أو الدفتيريا أو الحصبة أو النكاف أو الحصبة الألمانية أو المستدمية أو المكورات الرئوية عديدة السكريد.

وجد أن هؤلاء المرضى لديهم نقص شديد أو غياب الأضداد المناعية الموجهة ضد التطعيمات المذكورة سابقاً. لقياس وظيفة الأضداد يستخدم التطعيم بميكروبات مقتولة، وهذا الاختبار الوظيفي مهم قبل البدء بالمعالجة. هذه الاختبارات تساعد الطبيب في تقرير ما إذا كان المريض سيستفيد من المعالجة بالجلوبيولين المناعي وتكون المفتاح للحصول على ترخيص شركات التأمين لاستخدام هذا العلاج، ويمكن أيضًا طلب تعداد الخلايا اللمفاوية التائية والبائية وفحص وظيفتها في الزروع النسيجية.

وراثة عوز المناعة المتنوع الشائع

إن هؤلاء المرضى لديهم عادة أعداد طبيعية من الخلايا المنتجة للأضداد (الخلايا اللمفاوية البائية) لكن هذه الخلايا تفشل في النضج الطبيعي والتحول إلى خلايا بلازمية قادرة على تكوين أنواع مختلفة من الجلوبيولينات المناعية ونشرها في مجرى الدم والمفرزات. الأسباب الوراثية للمرض مجهولة، بالرغم من أن الدراسات الحديثة أظهرت تورط مجموعة

صغيرة من الجينات عند عدد قليل من المرضى،هذه الموروثات تشمل موروثات الـ Inducible Co-Stimulatory (ICOS) والقليل من البروتينات الأخرى الموجودة على الخلايا البائية. تبدو هذه الموروثات أنها من النوع الوراثي الجسدي المقهور المتنحي. الطفرة في الجين المسؤول عن المستقبل على سطح الخلايا البائية والمسمى (TACI)، وجد أن هذه الطفرة موجودة في 8 % من مرضى عوز المناعي المتنوع الشائع، ولها دور في النمو الطبيعي للخلايا البائية وتنظيمها، وليس واضحًا حتى الآن الدور السببي للطفرة في TACI على هذا العوز المناعي حيث إن بعض هذه الطفرات قد توجد عند أشخاص طبيعيين ولديهم مستوى طبيعي من الجلوبيولينات المناعية؛ لأن هذا الخلل الجيني نادر، فالتحليل الجيني لا يستطب لتشخيص لمعظم مرضى عوز المناعة المتنوع الشائع.

معالجة عوز المناعة المتنوع الشائع

في غياب خلل هام للخلايا اللمفاوية التائية أو تلف عضو ما فإن معالجة عوز المناعة المتنوع الشائع تشبه تلك المستخدمة لمعالجة اضطرابات انخفاض مستوى الجلوبيولين المناعي. المعالجة التعويضية بالجلوبيولين المناعي غالباً ما تعطي تحسنا في الأعراض. يشتق الجلوبيولين المناعي من بلاسما عدد كبير من البشر. تتكون غالباً من الجلوبيولين المناعي جاما وتحوي كل الأضداد المهمة الموجودة عند الناس الطبيعيين. (يرجى مراجعة فصل المعالجة بالجلوبيولين المناعي والمعالجات الطبية الأخرى لأعواز المناعة). المرضى بالتهاب الجيوب المزمن أو المرض الرئوي المزمن قد يحتاجون لمعالجة طويلة الأمد بالمضادات (أنتي بيوتكس) واسعة الطيف.

إذا كان هناك شك في الفطريات أو الأخماج المزمنة الأخرى فعندها قد يتطلب صادات خاصة لهذه المتعضيات.إذا تطور توسع قصبات قد نحتاج للعلاج الفيزيائي للصدر والنضح الموضعي لطرد المفرزات من الرئتين والقصبات و طرحها خارجاً.

المرضى ذوى الأعراض المعوية المعدية وسوء الامتصاص يجب تقييم احتمال وجود الجياردیا لامبليا، فيروس الروتا والعديد من الأخماج المعوية المعدية لديهم.

في حال إصابة هؤلاء المرضى بداء الالتهاب المعوي مثل مرض كرون، فهذه تعالج بنفس الأدوية التي توصف للمرضى غير المصابين بالعوز المناعي مع الحفاظ على التوازن بين المثبط المناعي المستعمل للسيطرة الحديثة المناعية الذاتية ونقص المناعة عند المريض.

ولتجنب تفاقم أعراض نقص المناعة، ويجب أن يتوفر تعاون وثيق بين المريض ومختلف الإخصائيين الطبيين الذين يتولون الرعاية الصحية به. (يرجى مراجعة فصل المناعة الذاتية في عوز المناعة الأولية)

إذا تطور أي مرض مناعة ذاتية (أمراض مهاجمة الذات) أو داء التهابي مزمن أو حبيبومات أو أورام، فإن المعالجة عادة هي نفس التي ستعطى لشخص سليم الجهاز المناعي. لكن عندما تتطور هذه الاختلاطات عند مرضى عوز المناعة المتنوع الشائع فإن استجابتهم للعلاج تكون أقل. يوصى بالفحص الدوري المنتظم والذي يشمل فحص وظيفة الرئة.

التوقعات للمرضى المصابين بعوز المناعة المتنوع الشائع

المعالجة التعويضية البديلة بإعطاء المريض الجلوبيولين المناعي بالمشاركة مع المعالجة بالمضادات (أنتي بيوتكس) حَسنت طبيعة حياة المرضى بشكل كبير، والهدف من المعالجة هو إبقاء المريض محمي من العدوى ولمنع تطور تبدلات التهابية مزمنة في الأنسجة. تعتمد طبيعة حياة المرضى على كمية التلف التي أصابت الرئتين والأعضاء الأخرى قبل أن يتم التشخيص وقبل البدء المعالجة بالجلوبيولين المناعي، بالإضافة إلى مدى النجاح في منع الأخماج في المستقبل باستخدام هذه المعالجات. إن إصابة المريض لاحقاً بمرض مناعي ذاتي أو مشاكل التهابية أو داء حبيبومات أو السرطان يمكن أن يكون لها أثر هام على نوعية الحياة والاستجابة للمعالجة.

الفصل (4)

عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي

Selective IgA Deficiency

إن الأشخاص المصابين بعوز الجلوبيولين المناعي الانتقائي (آ) ليس لديهم الجلوبيولين المناعي آ لكن لديهم كميات طبيعية من الأنواع الأخرى من الجلوبيولينات المناعية. إن عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي شائع نسبيًا عند القوقازيين، الكثير من الأشخاص المصابين لا عرضين أي ليس لديهم أعراض كنتيجة للإصابة عادة، في حين أن آخرين قد يتطور لديهم مجموعة من المشاكل الطبية الهامة.

تعريف عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي

هو عوز المناعة الأولي المتميز بانخفاض بمستوى الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي في الدم والمفرزات لمستوى غير قابل للقياس لكن لا يوجد عوز في الجلوبيولينات المناعية الأخرى، يوجد خمسة أنواع من الجلوبيولينات المناعية والأضداد في الدم: (ج، ي، د، آ، م) يوجد الجلوبيولين (ج) بالكمية الأكبر يليه الجلوبيولين م والجلوبيولين آ، والأكثر انخفاضًا هو الجلوبيولين د، بينما يوجد الجلوبيولين ي بكميات صغيرة جدًا، ويحمينا الجلوبيولين (م، ج) من الأخماج داخل أجسادنا سواء في الأنسجة والأعضاء والدم.

بينما يوجد كمية قليلة من الجلوبيولين المناعي (آ) في الدم، فإن معظم الجلوبيولين المناعي (آ) يوجد في مفرزات السطوح المخاطية وتشمل الدموع، اللعاب، اللبء الموجود في حليب الأم،المفرزات التناسلية، التنفسية المعوية المعدية حيث تلعب هذه الأضداد الموجوده في المفرزات دوراً كبيراً في حمايتنا من الأخماج في هذه الأماكن. يوجد الجلوبيولين المناعي ج و م أيضًا في المفرزات لكن ليس بنفس كمية الجلوبيولين المناعي (آ).

الجلوبيولين المناعي (آ) الموجودة في هذه المفرزات تسمى أيضًا الجلوبيولين المناعي (آ) الإفرازية. إذا بسطت السطوح المخاطية عند البشر فإنها ستغطي مساحة مساوية لملعب تنس مرة ونصف، ولهذا فإن أهمية الجلوبيولين المناعي آ في حماية السطوح المخاطية ليس مبالغًا فيها، للجلوبيولين المناعي (آ) الإفرازية بعض الاختلافات بالمقارنة مع الجلوبيولين المناعي آ الموجودة في الدم. يتكون الجلوبيولين المناعي آ الافرازي من جزيئين مرتبطين ببعضها بواسطة بروتين يسمى سلسلة دمج (راجع فصل الجهاز المناعي وأمراض عوز المناعة الأولية).

حتى يمكن إفراز هذا المركب يجب عليه الالتحام مع بروتين آخر يسمى الجزء الإفرازي. هكذا فإن مركب الإفرازي الذي يحمي السطوح المخاطية يتكون حقيقة من جزيئين من الجلوبيولين المناعي (آ) متحدة بواسطة السلسلة J وملتصقة بالجزء الإفرازي. بالرغم من أن الأشخاص المصابين بعوز الجلوبيولين المناعي (آ) لا ينتجون الجلوبيولين المناعي (آ) (أو ينتجون كميات ضئيلة منه فقط) إلا أنهم ينتجون أصناف الجلوبيولينات المناعية الأخرى ومن هنا جاءت التسمية بالعوز الانتقائي بالإضافة لسلامة وظائف الخلايا اللمفاوية والتائية والخلايا البالعة وجهاز المتممة.

الأعراض السريرية لعوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي

إن عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي هو واحدة من أشيع أمراض عوز المناعة الأولية، أظهرت الدراسات أن واحد من كل 500 قوقازي مصابون بعوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي أن معدل الحدوث قد يختلف عند مجموعات عرقية أخرى، ومعظم هؤلاء المرضى يبدون سليمين أو يكون لديهم أمراض معتدلة نسبيًا وعادة لا يكونون مرضى بشكل كاف لكي يراجعوا طبيبًا، وقد لا يكتشف عندهم المرض أبدًا لكن هناك أشخاص مصابون بهذا العوز تحدث لهم أمراض هامة.

من غير المفهوم سبب ذلك حاليًا، ومن غير المعروف نسبة المرضى الذين سيتطور لديهم اختلاطات للمرض كذلك، فمعدل حدوث الاختلاطات يتراوح بين 25 إلى 50 % من حالات هذا العوز، بعض المرضى المصابين يكون لديهم أيضًا مستويات منخفضة جداً من بعض تحت صنف الجلوبيولين المناعي ج وهذا قد يفسر جزئيًا السؤال المطروح: لماذا بعض مرضى عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي أكثر عُرضة للأخماج من غيرهم؟

لكن هذا النقص في صنف الجلوبيولين المناعي ج ليس حال كل مرضى عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي الذين يتطور لديهم اختلاطات أو أولئك الذين لديهم انخفاض في مستوى الجلوبيولين (ج2، ج4) إضافة إلى غياب الجلوبيولين المناعي (آ) فقد تتطور الاختلاطات عند مرض لديهم الجلوبيولين (ج2، ج4) طبيعة.

والمشكلة الشائعة في عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقالي هي التأهب للأخماج، وهذا يشاهد عند حوالي نصف المرضى بعوز الجلوبيولين (آ) الانتقائي الذين يراجعون المستشفى، وأكثر الأخماج شيوعًا عند هي أخماج أذنية متكررة والتهاب جيوب والتهاب القصبات وذات الرئة.

بعض المرضى لديهم أخماج معوية وإسهال مزمن أيضًا، وحدوث هذه الأنواع من الأخماج يسهل فهمها لأن الجلوبيولين (آ) يحمي السطوح المخاطية، وقد تصبح هذه الأخماج مزمنة بالإضافة إلى أن الخمج قد لا يشفى بشكل تام بالمعالجة، والمرضى قد يبقون على المضادات لمدة أطول من المعتاد، وأحيانًا قد نحتاج لإعطاء معالجة وقائية طويلة الأمد بالمضادات للحفاظ على المرضى خاليين من الأخماج.

المشكلة الرئيسية الثانية في عوز الجلوبيولين (آ) هي حدوث أمراض المناعة الذاتية، وهذه توجد في حوالى 25 إلى 33% من المرضى الذين يراجعون للبحث عن مساعده طبية في أمراض المناعة الذاتية حيث ينتج الأشخاص أضداد أو خلايا لمفاوية تائية تتفاعل مع الأنسجة الذاتية السليمة وينتج عنه تلف والتهاب، وأكثر الأمراض المناعية الذاتية المترافقة مع المرض شيوعًا هي: التهاب المفاصل الرثياني، الذأب الحامي الجهازي، قلة الصفيحات المناعية الذاتية، أنواع أخرى من داء المناعة الذاتي قد يصيب الجهاز الغدد الصماء أو الجهاز المعدي المعوي.

توجد الحساسية أيضًا بشكل أكثر شيوعًا بين المصابين بعوز الجلوبيولين (آ) مقارنة مع الناس الطبيعيين وهي تحدث عند حوالي 10-15 % من هؤلاء المرضى وتتنوع أمراض الحساسية لديهم فالربو أحد أمراض الحساسية الشائعة التي تصيب هؤلاء المرضى، فقد يكون الربو شديدًا وأقل استجابة للمعالجة عندهم بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين.

تترافق الحساسية الغذائية مع عوز الجلوبيولين المناعي (آ) أيضًا، وليس من المؤكد إن كان هناك زيادة ترافق التهاب الأنف التحسسي أو الأكزيما مع عوز الجلوبيولين المناعي (آ)، ومسببات عوز الجلوبيولين المناعي آ الانتقائي مجهولة من المحتمل وجود تنوع في المسببات وهذا يفسر لماذا تختلف الأعراض والمشاكل الصحية من مريض لآخر.

عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الجزئي

وفيه مستوى الجلوبيولين المناعي (آ) منخفض ولكنه قابل للقياس وهو مشابه لعوز الجلوبيولين المناعي (آ) غير القابل للقياس، والعوز الجزئي شائع نسبيًا بشكل مشابه للعوز الانتقائي فإن معظم مرضى عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الجزئي لا توجد لديهم أعراض واضحة، معظم الأشخاص الذين لديهم الجلوبيولين المناعي (آ) المصل منخفضة لديهم سير سريري مشابه جدًا للأشخاص المصابين بعوز المناعة المتغير الشائع (راجع فصل عوز المناعة المتغير الشائع).

تشخيص عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي

يشتبه في تشخيص عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي عند حدوث أخماج مزمنة أو متكررة أو أمراض المناعة الذاتية أو إسهال مزمن أو المزيج من هذه المشاكل.

مرضى آخرون يُكتشفون ويُشخصون عند طلب تحليل الجلوبيولينات المناعية العرضي لأسباب غير مناعية، ويوضع هذا التشخيص عندما تبدي اختبارات فحص الدم مستويات غير مقيسة من الجلوبيولين المناعي (عادة أقل من 5-7 مغ/دل) مع مستويات طبيعية للأنواع الأخرى من الجلوبيولينات المناعية (م، ج) أحياناً عند بعض المرضى بعوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي يظهر لديهم مستويات منخفضة من الجلوبيولين ج2، ج 4 وتكون أعداد الخلايا البائية وأعداد ووظيفة الخلايا اللمفاوية التائية طبيعية (راجع فصل عوز الأضداد النوعية وعوز الفئة الفرعية من الجلوبيولين المناعي ج).

تفيد اختبارات أخرى في متابعة هؤلاء المرضى، وقد تكون مهمة، وتشمل تعداد الدم الكامل قياس وظيفة الرئة وتحليل البول، والاختبارات الأخرى التي يمكن إجراءها هي قياس وظيفة الغدة الدرقية، وظيفة الكلى، والامتصاص المعوي في السبيل الهضمي والأضداد الموجهة ضد أنسجة الجسم الذاتية (الأضداد الذاتية).

وراثة عوز الجلوبيولين المناعي الانتقائي

شُوهد وجود عوز الجلوبيولين المناعي الانتقائي في أُسر لديها نقص مناعة أولية أخرى في حوالي 20 ٪ من المرضى، والأمراض المناعية الأخرى التي قد تُشاهد في أسرة هؤلاء المرضى تتضمن نقص المناعة المتنوع الشائع، ونقص الجاما جلوبيولين العابر عند الرضع، فهذه الأمراض قد تكون جميعها مرتبطة مع بعضها البعض، وإذا كان هناك شك بوجود مشاكل مناعية في أفراد الأسرة الآخرين فيجب فحص مستوى الجلوبيولينات المناعية لتقرير وجود المرض بشكله العائلي.

معالجة عوز الجلوبيولين المناعي (أ) الانتقائي

حالياً لا يمكن تعويض الجلوبيولين المناعي (آ) عند المرض بعوزه الانتقائي، بالرغم من أن الأبحاث لا زالت تعمل على تنقية وإنتاج الجلوبيولين المناعي (آ) الإنساني. لكن يبقى الشك أنه إذا أمكن إعطاء الجلوبيولين المناعي آ بأي طريق (وريدي – فموي أو موضعي) فهل سيكون مفيدًا للناس المصابين بهذا العوز، والسبب في الشك يعود جزئيًا إلى أن الجلوبيولين المناعي (آ) يختلف عن الجلوبيولين المناعي (ج)؛ لأن الجلوبيولين المناعي (آ) لا يبقى في الدوران لمدة طويلة.

معالجة الاختلاطات المترافقة مع عوز الجلوبيولين المناعي الانتقائي يجب أن يُوجه باتجاه كل مشكلة على حدة على سبيل المثال: المرضى المصابون الأخماج المزمنة أو المتكررة يحتاجون مضادات حيوية مناسبة، ويجب أن تستهدف المعالجة الميكروب المسبب للخمج، ولسوء الحظ ليس من الممكن المعرفة الدقيقة لهذه الميكروبات دائمًا، والمضاد الحيوي الذي تتحسسن الحالة عليه، وقد نحتاج لاستخدام مضادات حيوية واسعة الطيف، وبعض المرضى الذين لديهم التهاب جيوب مزمن أو التهاب قصبات مزمن قد يحتاجون للبقاء تحت المعالجة الوقائية طويلة الأمد بالمضادات الحيوية.

ومن المهم أن يتواصل الطبيب والمريض بهدف الوصول إلى قرار مناسب متعلق بالمعالجة كما ذكرنا سابقًا بعض المرضى بعوز الجلوبيولين المناعي آ لديهم أيضًا عوز الصنف الفرعي (ج2،ج4) أو عوز في إنتاج الأضداد بشكل عام، لكن هذه الموجودات المخبرية لا تنبىء دائمًا بحدوث أخماج شديدة أو بتكرارها بشكل أكثر من الطبيعي، إذا كان لدى المريض العديد من الأخماج وكانت استجابته للتطعيمات واللقاحات الجرثومية ضعيفة، وفي حال فشل المعالجات الوقائية الأخرى مثل المضادات الحيوية الوقائية، وعندها يمكن التفكير في إعطاء معالجة تعويضية بالجلوبيولين المناعي.

المرضى بعوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي يزيد لديهم الخطر لحدوث انتكاسات تحسسية مهدده للحياة مثل التأق، وذلك عندما يعطون منتجات الدم والتي تشمل الجلوبيولين المناعي الوريدي الذي يحتوي على بعض من الجلوبيولين المناعي (أ)، ويُعتقد أن هذا ينتج عن الأضداد من نوع الجلوبيولين المناعي (ج) أو ربما ي الموجهة ضد الجلوبيولين المناعي (آ) والتي قد توجد عند بعض الأشخاص المصابين بعوز الجلوبيولين المناعي (آ)، ولكن معظم المرضى ليس لديهم هذا التأثير الجانبي لمنتجات الدم أو للجلوبيولين المناعي الوريدي.

لا يوجد توافق بين الخبراء في هذا المجال فيما يتعلق بالحجم الدقيق لخطر هذه الأنماط من الاستجابات عند مرضى عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي أو الحاجة للحذر أو قياس الأضداد ضد الجلوبيولين المناعي (آ) قبل اعطاء الدم أو للجلوبيولين المناعي الوريدي، وهذه الاستجابات بشكل عام نادرة جدًا بالإضافة إلى أنه لم يتم تسجيل حدوث تأق عند مرضى عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الذين يتلقون معالجة بالجلوبيولين المناعي (آ) تحت الجلد.

هناك العديد من المعالجات لأمراض المناعة الذاتية حيث تستخدم الأدوية المضادة للالتهاب مثل: الأسبرين والأيبوبروفين والنابروكسين في الكثير من الأمراض التي تسبب التهاب مفاصل، وقد تكون الستيروئيدات مفيدة في العديد من أمراض المناعة الذاتية، تم تطوير الكثير من الأدوية البيولوجية (الأضداد وحيدة النسيلة) لمعالجة الأمراض المناعية الذاتية والالتهاب.

إذا نتج عن الداء المناعي الذاتي مرض في جهاز الغدد الصماء فقد يكون من الضروري المعالجة بالهرمونات، معالجة التحسس المترافق مع عوز الجلوبيولين المناعي (آ) تماثل معالجة حالات التحسس عامة. من غير المعروف أذا كانت المعالجة المناعية بحقن الحساسية Allergy Shots مفيدة في التحسس المرافق لعوز الجلوبيولين المناعي آ الانتقائي بالرغم من عدم وجود أدلة على ازدياد الخطورة المترافقة مع هذه المعالجة عند هؤلاء المرضى، والجزء الأهم في معالجة عوز الجلوبيولين المناعي (آ) هو التواصل بين المريض وعائلته مع الطبيب حتى يمكن تمييز المشاكل ومعالجتها فور ظهورها.

التوقعات للمريض المصاب بالعوز الانتقائي

بالرغم من أن عوز الجلوبيولين المناعي (آ) الانتقائي هو عادة واحد من الأشكال الطفيفة لعوز المناعة إلا أنه قد ينتج عنه داء شديد عند بعض الأشخاص، ولذلك فإنه من الصعب التنبؤ بالآثار طويلة الأمد عند هؤلاء المرضى، وبشكل عام يعتمد إنذار المرض على انذار الأمراض المزمنة المرافقة له، ومن الهام للطبيب أن يعاين ويعيد تقييم المرضى لكشف وجود أي أمراض مرافقه أو تطور عوز مناعة أكثر شده. مثال على ذلك: نادرًا ما يتطور هذا المرض ليصبح عوز المناعة المتغير الشائع والذي يترافق مع عوز الجلوبيولين المناعي (م، ج) ويجب إخبار الطبيب بكل شيء غير طبيعي خاصة الحمى، والسعال المنتج، والطفح الجلدي والم المفاصل. إن أهمية التواصل الجيد مع الطبيب والبدء بالمعالجة مباشرة بمجرد التعرف على المراحل الأولي للأمراض المرافقة لعوز الجلوبيولين المناعي (آ) مهمة جدًا والاهتمام والتأكيد عليه ليست مبالغة أو تضخيم بل هي ضرورة.

الفصل (5)

عوز الجلوبيولينات المناعية الفرعية المكونة للجلوبيولين المناعي جاما

IgG Subclasses Deficiency

الجلوبيولين المناعي الرئيسي في الدم هو الجلوبيولين جاما (ج)، وهو ثاني بروتين جَوال من حيث الغزارة ويحتوي على أضداد وقائية طويلة الأمد تعمل ضد الكثير من الأخماج وسنرمز له في هذا الفصل بالجلوبيولين جاما أو الجلوبيولين (ج)، ويتركب الجلوبيولين جاما من أربعة أنماط مختلفة عن بعضها قليلا تسمى الفئات الفرعية للجلوبيولين جاما، وهي (ج1، ج2، ج3، ج4)، ويُقال بوجود عوز الجلوبيولينات المناعية جاما الفرعية عندما يكون واحد أو أكثر هذه الفئات الفرعية منخفضة بشكل مستمر في حين يكون مقدار الجلوبيولين جاما الكلي طبيعي.

بالرغم من أن هذا العوز قد يُفسر أحيانًا مشاكل المريض مع الأخماج إلا أن عوز الفئة الفرعية هذا هو تشخيص مختلف عليه بشكل كبير، والخبراء لا يتفقون على أهمية نقص أي من الفئات الفرعية للجلوبيولين جاما كمسبب للأخماج المتكررة، والخطأ في تشخيص عوز الفئة الفرعية كمسبب لعوز المناعة المفترض شائع، وعادة يؤدي لاستخدام مديد غير ضروري للمعالجة بالجلوبيولين المناعي، ونضع عوز الفئة الفرعية بالاعتبار فقط في ظروف خاصة سيتم مناقشتها في هذا الفصل.

تعريف عوز الجلوبيولينات الفرعية

تسمى الأضداد بالجلوبيولينات المناعية، هناك خمسة فئات من الجلوبيولينات المناعية (ج، آ م، د، ي)، ومعظم الأضداد في الدم وفي السائل المحيط بالأنسجة وخلايا الجسم هي الجلوبيولين المناعي جاما، وتتكون هذه من أربع فئات فرعية، وهي (ج1، ج2، ج3، ج4) المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة لفئة أو فئتين فرعيتين من الجلوبيولين المناعي جاما، وعيار طبيعي من الجلوبيولين المناعي جاما الكلي يقال إن لديهم عوز انتقائي لفئة فرعية من الجلوبيولين المناعي جاما.

في حين تحتوى الفئات الفرعية من الجلوبيولين المناعي جاما على أضداد لمكونات العديد من الأمراض المسببة بالجراثيم والفيروسات، فإن كل فئة فرعية لديها وظيفة مختلفة قليلاً في حماية الجسم من الأخماج، مثال عليه الفئات الفرعية (ج1 وج3) هي ضد البروتينات مثل الذيفان المنتج بواسطة جراثيم الدفتيريا الكزاز بالإضافة إلى الأضداد المضادة للبروتينات الفيروسية. على العكس فإن أضداد الفئة الفرعية (ج2) هي مضادة لعديد السكريد (مركب سكري) التي تغلف جراثيم أمراض معينة (مثل المكورات العقدية الرئوية والمستدمية النزلية)، ونسبة الجلوبيولين المناعي جاما في الدم يكون بالشكل التالي: ج1(70-60 %) و ج2 (20 -30 %) وج3 (5-8%) و ج 4(1-3 %)، تختلف كميات الفئة الفرعية للجلوبيولين المناعي جاما حسب العمر.

يصل ج1 و ج3 إلى مستوياته الطبيعية عند البالغين بعمر (5-7) سنوات بينما ترتفع مستويات (ج2 و ج4) ببطء أكبر وتصل لمستوياتها عند البالغين بعمر 10 سنوات، وقدرة الأطفال الصغار على تكوين أضداد (ج2) ضد عديد السكريد المغلفة للجراثيم تتطور ببطء بالمقارنة مع القدرة على تكوين أضداد ضد البروتينات.

عوز الفئة الفرعية للجلوبيولين المناعي جاما تصيب الفئات الفرعية الجلوبيولين المناعي جاما فقط مع مستويات طبيعية لكل من الجلوبيولين المناعي جاما الكلي والجلوبيولين المناعي (م) والمكونات الأخرى للجهاز المناعي. هذا العوز قد يصيب فئة فرعية واحدة فقط أو فئتين فرعيتين مثل (ج2 و ج)4، وأكثرها شيوعًا أعواز الفئات الفرعية هي عوز (ج2 و ج4) ونظرًا أن ج1 يشكل 60% من مستوى الجلوبيولين المناعي جاما الكلي فإن عوز (ج1) يسبب انخفاض من مستوى الجلوبيولين المناعي جاما الكلي إلى درجة أقل من المستوى الطبيعي مسببًا عوز الجلوبيولين جاما.

يوجد (ج4) بمستويات منخفضة جداً عند الأطفال بعمر أصغر من 10 سنوات وبالتالي لا يشخص عوزه قبل عمر 10 سنوات، إن (ج4) قد يكون بمستويات غير قابلة للقياس في مصل الكثير من البالغين الطبيعيين وهكذا فإن انخفاض ج4 هو دليل غير كاف على عوز الأضداد ولا يتطلب إعطاء الجلوبيولينات المناعية التعويضية.

كل المرضى بعوز الجلوبيولينات الفرعية يتطلبون المزيد من الاستقراءات الواسعة النطاق بما في ذلك قياس الاستجابة للتطعيمات ضد الجراثيم ويشترط أن تكون ناقصة من أجل تشخيص نقص الجلوبيولينات الفرعية والتي ستتطلب عندها العلاج بتعويض الجلوبيولينات المناعية. قد يترافق عوز الجلوبيولينات الفرعية مع اضطرابات مناعية أخرى، والنمط الشائع هو ترافق عوز (ج4 وج2) مع عوز الجلوبيولين المناعي (آ) كما أن نقص الجلوبيولينات الفرعية هي جزء مهم في أمراض نقص مناعة أخرى مثال داء ويسكوت ألدريتش ومتلازمة توسع الشعريات.

تترافق عوز الجلوبيولينات الفرعية أحياناً مع استجابة ضعيفة أو جزئية ناقصة لعديد السكريد في جرثومة المكورات الرئوية وخاصة الاستجابة من نمط ج2 وبالتوافق مع (ج4) أو من دونها، ووجد حديثا ترافق ارتفاع مستوى (ج4) مع عدد من الأمراض الالتهابية مثل بعض أنواع التهاب البنكرياس ولكن من غير الواضح سبب هذا الارتفاع حتى الآن، وقد يكون القليل من المرضى بعوز الفئة الفرعية مشابهين جدًا للمرضى بأعواز الجلوبيولين المناعي الشديد، ونادرًا ما يكون لدى مرضى عوز الفئة الفرعية نوبات متكررة من التهاب سحايا جرثومي أو أخماج في مجرى الدم (تجرثم الدم).

تشخيص عوز الجلوبيولينات الفرعية

لا يوصى عادة بقياس مستويات الفئة الفرعية للجلوبيولين المناعي جاما كجزء من تقييم المناعة المتواسطة بالأضداد عند مرضى الأخماج الشديدة أو المتكررة، ويضيف تقييم الفئات الفرعية للجلوبيولين المناعي جاما تكلفة إضافية على المريض كما أنه ليس موثوقًا دائمًا، ولذلك فإن كل النتائج غير السليمة يحتاج لتكرارها مرة على الأقل في عينة دم منفصله، وعند قياس مستوى الفئات الفرعية يجب قياس كل الفئات الفرعية الأربع مع بعضها بعضًا في وقت واحد.

من الجدير بالذكر، أن مستويات الفئة الفرعية للجلوبيولين المناعي جاما تختلف زيادة أو نقصانًا مع الوقت، والمستويات الطبيعية المستخدمة في المختبرات تختلف من مختبر لآخر أيضًا، والمستوى الطبيعي أو القيم عادة يتم تقديرها من حساب القيم الموجودة عند 95% من الأشخاص السليمين بعمر معين، ولسوء الحظ ينسى بعض الأطباء والمرضى أنه عند استخدامهم لهذه القيم أن 2.5% من الأشخاص الطبيعيين ستكون القيم لديهم أقل من القيم الطبيعية، وأن2.5 % من الأشخاص الطبيعيين سيكون لديهم قيم أعلى من تلك القيم (يرجى مراجعة فصل التحاليل المختبرية).

ومن ثم فإن قيم الاختبار التي ستقع تحت المعدل الطبيعي قد لا تعني بالضرورة قيم منخفضة وغير سوية خاصة إذا كانت القيم أقل بقليل من المستوى المحدد بأنه طبيعي، وتشخيص وجود عوز الفئة الفرعية للجلوبيولين المناعي جاما يتطلب إعادة تقييم خلال مدة أشهر قبل القول أن المريض لديه نقص مناعة حقيقي، ويجب تفسيره بحذر آخذين في الاعتبار الحالة السريرية بالإضافة إلى قدرة الشخص على إنتاج أضداد خاصة كاستجابة للتطعيمات واللقاحات الجرثومية.

يمكن التوصية بقياس الفئات الفرعية للجلوبيولين المناعي جاما بوجود اضطرابات غير سوية مرافقة لأخماج متكررة، وهذه الظروف تشمل:
مرض عوز الجلوبيولين المناعي (آ) مع أخماج متكررة لتقرير إذا كان هناك عوز الفئات الفرعية (ج2 وج4).

- مرضى ويسكوت ألدريتش ورنح توسع الشعيرات في بدء حدوث الأخماج المتكررة.
- مرضى عوز الأضداد النوعية مع جلوبيولينات مناعية كاملة طبيعية.
- استطباب آخر لقياس الجلوبيولينات الفرعية أن يكون إثباتًا لتشخيص سابق لعوز الفئة الفرعية عُمل في مختبر آخر أو عيادة أو مستشفى آخر.

وراثة عوز الجلوبيولينات الفرعية

ليس من الواضح نمط الوراثة المسؤول عن أعواز الفئة الفرعية للجلوبيولين المناعي جاما، وقد يصاب كل من الذكور والإناث، وأحيانا قد نجد شخصين من أسرة واحدة مصابين بعوز الفئة الفرعية هذه، وفي بعض العائلات وجد عوز الفئة الفرعية في بعض أفراد العائلة وأشخاص آخرين في العائلة نفسها كانوا مصابين بعوز الجلوبيولين المناعي (آ) أو عوز المناعة المتنوع الشائع، وكشفت الدراسات الجينية وجود حذف جزئي للجين في القليل من المرضى بعوز الفئة الفرعية للجلوبيولين المناعي جاما.

معالجة عوز الجلوبيولينات الفرعية

الأخماج المزمنة أو المتكررة للأذنين والجيوب والرئتين تحتاج لمعالجة شاملة لمنع التلف الدائم الذي قد ينتهي بفقد السمع أو مرض رئوي مزمن. من المهم أيضًا تشجيع المرضى بمتابعة النشاطات الطبيعية للحياة اليومية مثل الذهاب للمدرسة أو العمل، تشمل دعامة المعالجة الاستخدام المناسب للمضادات الحيوية لمعالجة ومنع الأخماج. نمط وشدة الخمج تقرر نمط المضاد الحيوي المستخدم ومدة المعالجة، ويمكن أيضًا إعطاء تمنيع إضافي باستخدام لقاحات المكورات الرئوية لتعزيز المناعة.

العلاج بالجلوبيولينات المناعية هو خيار لمرضى لديهم أعراض وينتخب الذين لديهم عوز مستمر في الفئة الفرعية للجلوبيولين المناعي جاما مع استجابة ضعيفة لتطعيمات عديد السكريد أو الذين يفشلون في المعالجة الوقائية بالمضادات.

يحتاج القرار ببدء المعالجة بالجلوبيولين المناعي إلى مناقشته بحذر مع مقدم الخدمة الصحية حيث إن معظم شركات التأمين سيطلبون وثائق داعمة، وكثير من شركات التأمين ستطلب إثباتات أن المعالجات المحافظة قد فشلت بالإضافة إلى الدراسات المخبرية التي تظهر مستويات منخفضة من الفئات الفرعية ونقص الاستجابة الضدية للتطعيمات الجرثومية.

وهذا قد يشمل أيضًا نتيجة الزرع للخمج الجرثومي والدراسات بالأشعة السينية المتوافقة مع الخمج الفعال إضافة إلى التوثيق بأن المعالجة بالمضادات قد فشلت في السيطرة على الأخماج، بما أن الكثير من الأطفال الصغار يتعافون من أعواز الفئة الفرعية للجلوبيولين المناعي جاما مع تقدمهم السن فإنه من المهم إعادة تقييم المريض كلما كبر لتقرير فيما إذا كان عوز الفئة الفرعية مازال موجودًا، وإعادة التقييم تتطلب إيقاف المعالجة بالجلوبيولينات المناعية (عادة في أشهر الصيف حيث يكون تواتر الأخماج أقل) ثم تتبعها على الأقل (4-6) أشهر من المراقبة قبل إعادة اختبار مستويات الجلوبيولين المناعي.

إذا شفي عوز الفئة الفرعية عندها لا حاجة للمعالجة بالجلوبيولينات المناعية أما إذا عادت الأخماج مرة أخرى، عندها يمكن إعطاء المعالجة بالجلوبيولين المناعي جاما، عوز الفئة الفرعية يكون أقل احتمالا للشفاء العفوي عند المراهقين والبالغين.

المرضى بأخماج متكررة وإعواز الفئة الفرعية الشديدة مع أضداد مضادة لعديد السكريد طبيعية المقدار يعالجون باستخدام الوقاية المناسبة بالتطعيم والمعالجة بالمضادات الحيويه والتفكير في إعطاء الجلوبيولينات المناعية جاما في حال فشلت المعالجات الأخرى لكن بعض شركات التأمين قد لا تغطى تكاليف الجلوبيولينات المناعية في هذه الحالات والتكلفة تصل عادة لعدة ألاف من الدولارات سنويًا.

التوقعات لمرضى عوز الجلوبيولينات الفرعية

القصة الطبيعية والسير المرضي للمرضى بعوز الفئة الفرعية ليست مفهومه بشكل تام، ولكن النهاية بشكل عام جيدة، ويبدو أن العديد من الأطفال يتعافون من عوزهم كلما كبروا في العمر، وهؤلاء المرضى الذين لديهم عوز معند فاستخدام المضادات وفي ظروف معينة استخدام المعالجة بالجلوبيولينات قد تمنع الأخماج الخطيرة والاختلاطات مثل تأذي وظيفة الرئة،فقد السمع وأذية الأجهزة والأعضاء الأخرى.

أظهرت الدراسات الحديثة أن العديد من الأطفال بعوز الفئة الفرعية في مرحلة الطفولة المبكرة (أصغر من 5 سنوات) يطورون مستويات فئة فرعية طبيعية وقدرة على إنتاج أضداد ضد لقاحات عديد السكريد كلما كبروا في العمر، ولكن عوز الفئة الفرعية هذا قد يستمر عند بعض الأطفال إلى سن البلوغ، وفي بعض الأحيان قد يتطور عوز الفئة فرعية انتقائي قد يتطور إلى عوز أضداد أكثر خطورة مثل نقص المناعة المتنوع الشائع، وفي هذا الوقت ليس من الممكن تحديد المرضى الذين يكون لديهم عوز فئة فرعية عابر، والمرضى الذين قد يطورون لاحقًا عوز مناعة هام، ولهذه الأسباب فإن إعادة التقييم المنتظم لمستوى الجلوبيولين المناعي ووظيفته بالإضافة إلى مستويات الفئة الفرعية ضروري.

الفصل (٦)

عوز الأضداد المناعية النوعية

Specific Antibody Deficiency

ومن بين الأنواع الخمسة للجلوبيولين المناعي، فإن الجلوبيولين المناعي ج له الدور الأبرز في الوقاية من الأخماج، وبعض المرضى لديهم مستويات طبيعية من الجلوبيولينات المناعية وكل أنماط الجلوبيولين المناعي ج لكنهم لا ينتجون كمية كافية من الأضداد من نوع الجلوبيولين المناعي ج النوعية المحددة لأنواع معينة من المستضدات التي تحمينا من بعض الفيروسات والجراثيم، والمرضى الذين لديهم الأضداد النوعية طبيعية من الجلوبيولينات المناعية ولكن ينقصهم القدرة على إنتاج جزيئات الجلوبيولين المناعي ج واقية ضد أنماط من الميكروبات التي تسبب أخماج السبيل التنفسي العلوية والسفلية، نقول إن لديهم عوز الأضداد النوعية ويسمى عوز الأضداد النوعية أحيانًا بعوز الأضداد الجزئي أو تأذي الاستجابة للمستضدات المكونة من عديد السكريد.

تعريف عوز الأضداد المناعية النوعية

الفصول السابقة، تم شرح أشكال عوز الجلوبيولين (ج) وعوز الفئة الفرعية النوعية للجلوبيولين المناعي (ج) التي قد يكون فيها لدى المريض أخماج متكررة بسبب نقص أو انخفاض مستوى جزيئات الجلوبيولين المناعي (ج)، كل جزئ من الجلوبيولين المناعي (ج) مصمم بشكل فريد للحماية ضد عامل ممرض خاص، ونحن نسمي هذه الجزيئات " أضداد نوعية أو خاصة " وعادة تتكون كارتكاس للتعرض الطبيعي للجراثيم والفيروسات أو عبر التعرض للقاحات، ويمكن قياس مستوياتها مخبريًا، وهذه المستويات تستخدم للمساعدة على تشخيص المشاكل في الجهاز المناعي.

الأضداد الفرعية من الجلوبيولين المناعي (ج) تتفاعل بشكل قوي مع جهاز المتممة في حين ان أضداد أخرى تتفاعل بشكل ضعيف مع المتممة هذا إذا تفاعلت معها أصلاً، ولهذا فإن عدم القدرة على إنتاج الأضداد من فئة فرعية معينة أو وجود عوز طفيف في أحد فروع المناعة الأخرى قد تؤدي بالشخص المؤهب إلى أخماج بأنواع معينة من الأخماج الميكروبية دون غيرها. يجب أخذ هذه العوامل (وجود خلل في فروع أخرى من الجهاز المناعي) بالحسبان قبل اعتبار الجهاز المناعي غير سوي بنقص فئة فرعية من الجلوبيولين المناعي ج وهي (ج1، ج2، ج3، ج4) أو عدم القدرة على صناعة وإنتاج الأضداد النوعية الخاصة بالميكروب.

الأطفال بعمر أصغر من سنتين ليس لديهم ارتكاس قوي للخمج بالجراثيم مثل المكورات العقدية الرئوية والموراكسيلا والمستدميات النزلية عادة، وهذا مبدئيًا بسبب عدم القدرة على تكوين أضداد مضادة لعديد السكريد (السكر) الموجود في الغلاف المغطى لهذه الجراثيم، وطبيعيًا يبدأ معظم الأطفال بصنع استجابات مناعية أقوى لهذه الجراثيم حوالي السنة الثانية من العمر ويمكنهم مقاومة هذه الأخماج بفعالية أكبر حينها.

الأعراض السريرية لعوز الأضداد النوعية

أكثر الأمراض شيوعاً أخماج أذنية متكررة والتهاب جيوب والتهاب قصبات، وبعض المرضى سيظهرون ازدياد تواتر حدوث الخمج في السنوات الأولي من الحياة، في حين قد يحدث بدء الأخماج متأخراً عند مرضى آخرين، وعادة ما يأتي الطفل المصاب بعوز الأضداد النوعية للطبيب أول مرة بسبب تكرار أخماج الأذن أو أخماج تنفسية أخرى، وقد يتطور التهاب الجيوب المزمن أو المتكرر والتهاب القصبات وذات الرئة في أي عمر.

الأطفال والبالغون الذين يفشلون في تطوير استجابة مناعية لعديد السكريد المُغَلِّف للجراثيم وينقصهم الوقاية لهذه الجراثيم لكن لديهم مستوى طبيعي من الأضداد نقول إن لديهم مرض عوز الأضداد النوعية أو الخاصة.

بشكل عام الأخماج التي يعاني منها مرضى عوز الأضداد النوعية هي أقل شدة من الأخماج التي يعاني منها المرضى الذين لديهم أعواز مشتركة من الجلوبيولينات المناعية م، آ، ج مثل عوز الجلوبيولين جاما المرتبط بالصبغي (X) أو عوز المناعة المتنوع الشائع، ومع هذا فقد تظهر عند المرضى ذات الرئة الشديدة لمرة واحدة أو خمج شديد حدث لمرة واحدة، ويتم التشخيص بعدها وكانت هذه الأمراض هي التي قادت لكشف المرض.

أضداد الجلوبيولين المناعي (ج) النوعية هامة لمحاربة الأخماج مع العلم ان المكونات الأخرى لجهازنا المناعي تعمل أيضًا على استئصال الجراثيم والفيروسات وتقدر على ذلك، ومنها الخلايا التائية وبروتينات المتممة والجلوبيولين المناعي (أ) (على سبيل الذكر) هي أجزاء في جهازنا المناعي (من غير الجلوبيولينات المناعية ج) تعمل مع بعضها البعض خلال فترة الاستجابة المناعية الكاملة. اذا كانت هذه الأجزاء الهامة المذكورة من جهازنا المناعي تعمل بشكل جيد فان بعض المرضى بعوز الأضداد النوعية نادرًا ما يمرضون.

تشخيص عوز الأضداد النوعية

قد يشك فيها عند الأطفال والبالغين الذين لديهم قصة أخماج متكررة عادة في الأذنين، الجيوب، القصبات والرئتين، التقييم الموصي به يشمل قياس الجلوبيولين المناعي الكلي والفئات الفرعية للجلوبيولين المناعي ج، وعيار الأضداد الجرثومية النوعية مثل الكزاز (التيتانوس) أو الدفتيريا والمكورات العقدية الرئوية، وعندما يكون عيار الجلوبيولينات المناعية الكلية أو الفئات الفرعية للجلوبيولين المناعي (ج) منخفضًا فهذا يدل عادة على وجود مشكلة مناعية أكثر شدة من نقص الأضداد النوعية.

بعض المرضى لديهم عيارات منخفضة لأضداد المكورة العقدية الرئوية خلال التقييم البدئي وهذه الموجودة عادة تتطلب التطعيم و اختبارات مناعية إضافية، والمرضى بعمر أكبر من سنة واحدة يمكن تمنيعهم بواسطة تطعيم المكورات الرئوية عديد السكريد ذات الـ 23 سلاله ولدينا تجاريًا نوعين هما نيو اميون 23 أو نيومو فاكس 23
(Pnu-immune 23 or Pneumovax 23)
هذه اللقاحات لديها القدرة على إحداث عيارات واقية من 23 سلالة من الأنماط المصلية من هذه الجرثومة، تقاس الأضداد مرة أخرى بعد 4-6 أسابيع لاحقًا لتقرر إذا تم إنتاج أضداد وقائية كافية بالجهاز المناعي أم لا.

إن الأشخاص الطبيعيون يستجيبون لغالبية هذه الأنماط المصلية في هذه اللقاحات ويحتفظون بهذه العيارات لسنوات بعدها ولكنها لا تستمر طويلاً عند الأطفال الصغار.

ومن الممكن إعادة التمنيع بواسطة لقاح الرئويات ذوات 13 سلالة والمعروف تجاريًا بالبر فنار "prevnar13" وهو نوع مختلف من لقاح المكورات الرئوية والذي قد يكون أكثر تمنيعًا من النيومو فاكس "pneumovax" في الكثير من المرضى.
لكن هذا اللقاح لا يمكن استخدامه لتشخيص عوز الأضداد النوعية بل يستخدم علاجياً، ومن الجدير بالذكر، أن معايير تشخيص عوز الأضداد النوعية غير متفق عليها، وعليها جدل بين الأخصائيين في المناعة لكن معظمهم يتفقون الآن على أننا قد نشاهد أنماط مختلفة من الاستجابة المصلية بالأضداد بعد استلام التطعيم.

قد يفشل المرضى في الاستجابة لأي من هذه الأنماط الموجودة داخل التطعيم وعندها يكون لديهم شكل أكثر حده من عوز الأضداد النوعية، والاستجابات التي يستجيب فيها الأطفال لأقل من 50% من الأنماط المصلية، والبالغون الذين يستجيبون لأقل من 70% لديهم شكل معتدل من عوز الأضداد النوعية مع ازدياد خطر أخماج السبيل التنفسي العلوي أو السفلي والتي ستبرر المعالجة. وهناك نوع آخر يستجيب فيه المرضى بشكل طبيعي في البداية ولكنهم يفقدون المستوى الحامي والوقائي من الأضداد خلال شهور.

وراثة عوز الأضداد النوعية

لا يوجد نمط وراثة واضح.

التطور المرضي لعوز الأضداد النوعية

لم يفهم حتى الآن التطور المرضي لهؤلاء المصابين، ويبدو أن عوز الأضداد النوعية يحدث أكثر عند الأطفال، غالبًا بسبب النضج الطبيعي للجهاز المناعي مع تقدم العمر، وقد يتعافى الأطفال من عوز الأضداد النوعية مع تقدم العمر وكبر السن، في حين أن البالغين بأعراض مشابهة واستجابة ضعيفة للتطعيم هم أقل احتمالاً للتحسن مع تقدم العمر، وكلا من عوز الفئات الفرعية للجلوبيولين المناعي (ج)، وعوز الأضداد النوعية قد يتطورون إلى نقص المناعة المتنوع الشائع (يرجى مراجعة فصل نقص المناعة المتنوع الشائع).

في الوقت الحاضر ليس من الممكن تقرير أي من المرضى سيصبح لديهم عوز من النوع العابر أو أي منهم قد يتطور لديهم العوز الدائم أو أي منهم سيتطور لديهم نقص مناعي أكثر تعقيدًا مثل نقص المناعة المتنوع الشامل لهذه الأسباب من الضروري التقييم الدوري لمستويات الجلوبيولينات المناعية وتحديد مستوى الأضداد في الجسم.

معالجة عوز الأضداد النوعية

المرضى بعوز الأضداد النوعية كثيرًا ما يعانون من التهاب أذنين، جيوب، قصبات، رئتين مزمن أو متكرر. معالجة هذه الأخماج تتطلب عادة مضادات حيوية، وأحد أهداف المعالجة هو منع التلف الدائم للأذنين والرئتين والذي قد ينجم عنه فقد سمع أو داء رئوي مزمن مع تندب، والهدف الآخر هو وصول المرضى إلى مرحلة خالية من الأعراض قدر الامكان حتى يمكنهم القيام بنشاطات الحياة اليومية كالمدرسة والعمل، وقد تستعمل المضادات الحيوية كوقاية أحيانًا لمنع الأخماج.

في أمراض عوز المناعة التي لا يستطيع المرضى إنتاج مستويات مناسبة من الجلوبيولينات المناعية الأساسية مثل الجلوبيولين المناعي م، آ، ج ويفشلون في صنع الأضداد ضد المستضدات البروتينية أو عديد السكريد مثل عوز الجاما جلوبيولين المناعي المرتبط بالصبغي إكس و نقص المناعه المتنوع الشامل، وهنا نحتاج إعطاء معالجة بالجلوبيولين المناعي ج (يرجى مراجعة فصل العلاج بالجلوبيولين المناعي والعلاجات الأخرى لنقص الأضداد).

كما شاهدنا في عوز الجلوبيولينات المناعية الفرعية للجلوبيولين المناعي ج فإن معالجة عوز الأضداد النوعية بالجلوبيولين المناعي ليست مستطبة بوضوح كما هو الحال عند عوز الجاما جلوبيولين المناعي المرتبط بالصبغي إكس و نقص المناعة المتنوع الشامل . عند مرضى عوز الأضداد النوعية الذين يمكن السيطرة على الأخماج والأعراض بواسطة المضادات الحيوية فإن المعالجة بالجلوبيولينات المناعية ليس ضروريًا عادة، ولكن عند المرضى الذين أخماجهم لا يمكن السيطرة عليها بالمضادات الحيوية أو الذين لديهم أخماج شديدة وأكثر تكرارًا، وعندها يمكن التفكير بالمعالجة بالجلوبيولين المناعي، وبما أن الكثير من الأطفال الصغار يتعافون أثناء النمو وبتقدمهم بالعمر.

إنه من المهم إعادة تقييم المريض في عمر أكبر لمعرفة ما إذا كان العوز مازال موجودًا، إذا كان قد تم البدء بالمعالجة بالجلوبيولينات المناعية فإن إعادة التقييم تتطلب إيقاف المعالجة لمدة لا تقل عن (4-6) أشهر مع ملاحظة المريض، ومراقبته قبل إعادة التقييم، وفي فترة المراقبة هذه يتم قياس مستويات الأضداد النوعية، وقد نحتاج إلى إعادة التطعيم (اللقاح) بتطعيم المكورات الرئوية.

وإذا كانت الاستجابة للتطعيم مناسبة وجيدة فعندها يمكن إيقاف العلاج بالجلوبيولين المناعي وملاحظة المريض. وإنه من العقلاني إعادة تقييم مستويات الأضداد دوريًا لتوثيق المحافظة على الأضداد بالمستويات الحامية، وإذا وضع تشخيص عوز الأضداد النوعية عند المراهقين أو البالغين فإن التعافي من المرض احتماله قليل.

التوقعات لمرضى عوز الأضداد النوعية

التوقعات جيدة بشكل عام، والكثير من الأطفال يتعافون من عوزهم بازدياد أعمارهم وعادة بعمر 6 سنوات، والمرضى الذين يستمر عندهم العوز تستعمل المضادات الحيوية، وفي ظروف معينة تستخدم المعالجة بالجلوبيولين المناعي، وقد تمنع المعالجة بالجلوبيولين المناعي أخماج خطيرة وتمنع تطور خلل في وظيفة الرئة أو فقد السمع أو أذية لأجهزة عضوية أخرى.

الفصل (7)

عوز الجلوبيولين جاما العابر عند الرضع

Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy

الجنين لا يصنع أضداد الجلوبيولين المناعي (ج) بل يبدأ بإنتاجه ببطء بعد الولادة، ويبدأ الجنين باستلام أضداد الجلوبيولين المناعي (ج) من الأم عبر المشيمة بحوالي عمر الستة أشهر من الحمل وهذا يزداد في الثلث الأخير من الحمل وعند الولادة يكون لدى الطفل مستوى من الجلوبيولين المناعي ج (المجموعة الرئيسية من الأضداد في الدوران) مساوية لتلك الموجودة عند الأم.

عوز الجلوبيولين جاما العابر عند الرضع

لا يحصل الطفل على أضداد والديه من الجلوبيولينات المناعية (ي، آ، م) لأنها لا تعبر المشيمة لذلك إذا وجد الجلوبيولين المناعي م فإنه يقترح أن الطفل واجه خمجًا عندما كان في الرحم، وإذا ولد الطفل مبكرًا (الطفل الخديج) فإن مستوى الجلوبيولين المناعي (ج) يكون أقل من مستواه عند الطفل الذي ولد بتمام الحمل بنسبة تتناسب مع درجة الخداج، والجلوبيولين المناعي (ج) من الأم تحمي الطفل من الكثير من الأخماج في الأشهر الأولي من الحياة.

قد يحصل الوليد على أضداد إضافية عبر الإرضاع الطبيعي لكن هذه الأضداد لا تمتص من قبل الجهاز المعوي للوليد. لكن وجودها في بلعوم الطفل وفي السبيل المعوي يحمي الطفل من أمراض الإسهال وبدرجة ما من المرض في الجهاز التنفسي.

يختفي الجلوبيولين المناعي ج العابرة من المشيمة من دوران الرضيع ببطء ويختفي كليًا بعمر 6 أشهر، ويبدأ الطفل بإنتاج الجلوبيولين المناعي ج الخاص به وهذا يزداد تدريجيًا خلال الأشهر الأولي من الحياة، كل الرضع في عمر(3-6) أشهر لديهم مستويات منخفضة من الجلوبيولين المناعي (ج) كنتيجة لانخفاض الجلوبيولين المناعي (ج) الوالدية، والجلوبيولين المناعي (ج) الذي ينتجها الرضيع بذاته بدأت بالتكون، المستوى المنخفض يسمى العوز الفيزيولوجي للجلوبيولينات جاما لدى الرضع وعادة لا يكون هامًا سريريًا أي أنه لا يسبب مشاكل صحية، ويكون واضح أكثر عند الخدج بسبب أن كمية الجلوبيولين المناعي ج من الأم تكون قليلة منذ البدء وتنخفض أكثر في الأشهر الست الأولى من العمر.

الجهاز المناعي عند الوليد يكون غير ناضج ولا يستجيب بشكل جيد للتطعيمات أو الأخماج وهكذا يكون عرضة أكثر لأمراض خمجية كثيرة، عند بعض الرضع مدة عوز الجلوبيولينات جاما تستمر لما بعد 6 أشهر من العمر، وهذا يسمى عوز الجلوبيولين جاما العابر عند الرضع، وهو موضوع هذا الجزء من الكتاب.

تعريف عوز الجلوبيولين جاما العابر :

عوز الجلوبيولين جاما العابر يعرف عند الرضع بعمر أكبر من 6 أشهر من العمر والذين يكون الجلوبيولين المناعي جاما (ج) عندهم أخفض من انحرافين معياريين بشكل كبير مقارنة بـ 97% من الرضع الطبيعيين بنفس العمر، وهذا ينصلح غالبًا بعمر 24 شهرًا لكنه قد يستمر لسنوات قليلة، نموذجيًا مستوى الجلوبيولين المناعي ج أقل من 400 مغ/ دل وأضداد الجلوبيولين المناعي (آ) والجلوبيولين المناعي (م) قد تكون منخفضة أيضًا لكن مقدرة هؤلاء الرضع على صنع الأضداد بعد التطعيم ولقاح الأطفال قريب من الطبيعي ومعظم المرضى ليسوا عرضة للأخماج.

إن تواتر حدوث عوز الجلوبيولين جاما العابر مجهول، ولقد وصف في كل أنحاء العالم ويعتقد أنه يمر من غير أن يُلاحظ أو يُشخص، وهو أكثر عند الذكور حيث إن نسبة الذكور إلى الإناث هي (1:2) وتقريبًا 60% من المرضى يُكتشفون بعمر السنة، وباقي الـ 40% من ذلك الوقت فصاعدًا، وليس بعد عمر (5-6) سنوات عادة، وفي استبيان واحد لـ 17 مركز مناعة داخل الولايات المتحدة الأمريكية وجد أن عوز الجلوبيولين جاما العابر يشكل 2٪ من مرض عوز المناعة، ومعظم الأطفال تم تشخيصهم بعوز الجلوبيولين جاما العابر بسبب إصابتهم بأخماج متكررة وآخرون تم تشخيصهم بسبب وجود فرد آخر في الأسرة مصاب بعوز في المناعة، ولا تقاس مستويات الجلوبيولينات المناعية بشكل روتيني عند الرضع الطبيعيين ولذلك لا تعرف نسبة الحدوث الحقيقية لعوز الجلوبيولين جاما العابر، فقد تكون الحالات غير العرضية منها عالية.

مسببات عوز الجلوبيولين جاما العابر عند الرضع

الأسباب المقترحة لعوز الجلوبيولين جاما العابر:

- أضداد الجلوبيولين المناعي (ج) الوالدية المثبطة التي تعبر المشيمة وتثبط إنتاج الجلوبيولين المناعي الجنيني
- التنوع الجيني الموروث عند بعض العائلات مع الميل لعوز المناعة.
- خلايا لمفاوية تائية غير سوية تفشل في تحريض إنتاج الأضداد من الخلايا البائية

- عدم التوازن في إنتاج السيتوكين
- خلايا بائية غير طبيعية أو غير ناضجة مماثلة للتي قد تشاهد في مرضى نقص المناعة المتنوع الشائع (CVID).

الأعراض السريرية لعوز الجلوبيولين جاما العابر عند الرضع:

المظاهر السريرية المعتادة تشمل أخماج السبيل التنفسي العلوي (في حوالي ثلثي المرضى) أخماج السبيل التنفسي السفلي (تقريباً ثلث المرضى) تظاهرات تحسسية (نصف المرضى)، صعوبات معدية ومعوية (في 15% من المرضى). نموذجيًا الأطفال لديهم مزيج من هذه الأعراض، الأكثر شيوعًا هو أخماج الأذن والجيوب و أيضًا تشاهد أخماج البلعوم والأنف بالإضافة إلى تورم الغدد اللمفاوية، والأقل شيوعًا هو التهاب القصبات والتهاب القصيبات أو ذات الرئة، وسُجِّلَ حدوث جدري ماء شديد (حماق شديد)، والسلاق (كانديدا على الأغشية المخاطية للفم) وأخماج السبيل البولي أحيانًا، ولم يسجل حدوث أخماج شديدة ناجمة عن اللقاحات الفيروسية الحية، نادرًا ما يحدث أخماج شديدة مهددة للحياة لكنها قد تحدث مثل ذات رئة شديدة وأخماج انتهازية سببها الفطور والعنقوديات المذهبة ومشاكل معويه معدية وأخماج مجرى الدم كما هو الحال في العديد من الاعتلالات المناعية المتعلقة بإدارة وتنظيم الجهاز المناعي أو عدم النضج المناعي نشاهد الأمراض التحسسية وتشمل الربو 25% من الحالات، الأكزيما 15%، والتحسس الغذائي 12%، أمراض معدية معوية قد تشمل إسهال مزمن، إقياء شديد، حساسية غذائية أو عدم تحمل غذائي. نقص العدلات (انخفاض عدد خلايا الدم) شائع.

معظم الرضع بعوز الجلوبيولين جاما العابر يبدون طبيعيين ظاهريًا مع انعدام الموجودات الكلاسيكية الموجودة في أمراض عوز المناعة الأولية الأخرى بالرغم من أن اللوزات والعقد اللمفاوية قد تكون صغيرة، والصورة الشعاعية للصدر عادة طبيعية وحجم التيموس أو الغدة الصعترية طبيعي نموذجيًا.

تشخيص عوز الجلوبيولين جاما العابر عند الرضع :

بتعريف مستوى الجلوبيولين المناعي (ج) منخفض بانحرافين معياريين تحت الوسطي بالنسبة للعمر، وأكثر من نصف الأطفال بعوز الجلوبيولين جاما العابر لديهم مستويات الجلوبيولين المناعي ج منخفضة تصل إلى 200 مغ/دل. أما مستويات أقل من 100 مغ/دل أو عوز الجلوبيولينات الشامل (انخفاض شديد في الجلوبيولين المناعي (آ) والجلوبيولين المناعي (م) وأيضًا الجلوبيولين المناعي (ج)) قد يقترح عوز مناعة دائم، ومعظم الأطفال بعوز الجلوبيولين جاما العابر ينتجون كمية أضداد طبيعية كاستجابة للقاحات الكزاز والدفتيريا والمستدمية النزلية المقترنة ولقاح التهاب الكبد (ب و آ)، بالإضافة إلى لقاحات الحصبة والنكاف والحصبة الألمانية (الحميراء)، في الولايات المتحدة معظم الرضع يتلقون لقاحات المكورات الرئوية المقترنة المسماة برفنار 13 ويستجيبون لها بشكل مناسب، ونقص الإستجابة للقاح مستضد الكزاز، وهو لقاح قوي يقترح خلل أكثر خطورة ويجب أن يثير تقييم أكثر شمولية للجهاز المناعي، وإذا فُقد عند الطفل أضداد وقائية ضد لقاح سابق يمكن إعطاءه جرعة داعمة وإجراء اختبار استجابة الأضداد لاحقًا بعد (4-6) أسابيع، فإذا كانت استجابة الأضداد ضعيفة، قم بإعادة الاختبار في 6 أشهر إذا استمر حدوث الأخماج الشديدة المتكررة عند الطفل الصغير قد يتطلب ذلك اجراء دراسات إضافية وإحالة الطفل إلى استشارة أخصائي مناعة.

تعداد كريات الدم الكامل مع التعداد التفريقي للكريات البيض قد يقترح عوز مناعة أولي. يطلب تعداد الخلايا اللمفاوية التائية والبائية إذا كان هناك نقص في اللمفاويات أو أخماج فطرية شديدة، أو فشل النمو أو إسهال مزمن وأخماج بمتعضيات انتهازيه أو مرض جلدي شديد، والصورة الشعاعية للجيوب أو الصدر أو التصوير الطبقي المحوري قد يكون مساعدًا عند طفل مصاب بخمج مزمن في السبيل التنفسي.

معالجة عوز الجلوبيولين جاما العابر عند الرضيع :

لا يعطى معالجة عند الرضع والأطفال الصغار غير العرضيين، المراقبة الطبية والمشورة الداعمة قد تكون كل ما يحتاجه الطفل، يُفضل تكرار عيار مستويات الجلوبيولين المناعي (ج) كل أربعة إلى ستة أشهر، وللرضع بالأخماج الشديدة أو المتكررة يجب أخذ تدابير الفطرة السليمة مثل خفض التعرض للعدوى (مثال اختيار حضانة صغيرة) التقييد الحكيم بمنع التعرض للأطفال الآخرين و ضمان المعالجة الفورية والمناسبة

للأخماج التنفسية، إعطاء اللقاحات حسب المواعيد وهذه تشمل لقاحات غير مفعله (مقتولة) مثل لقاح الدفتيريا، الكزاز، المستدمية النزلية، المكورات الرئوية، السعال الديكي، ولقاح الأنفلونزا المقتولة و لقاح التهاب سنجابية الدماغ (شلل الأطفال) المقتول و لقاحات التهاب الكبد (ب و آ) غير المفعلة. أما لقاحات الفيروسات الحية (مثل الحصبة، النكاف، الحصبة الألمانية، جدري الماء، وفيروس روتا) فيجب تأجيلها (يرجى مراجعة فصل العناية العامة في هذا الكتاب).

أحياناً قد تستطب المعالجة بالمضادات الوقائية خلال فصول السنة التي يكثر فيها الخمج التنفسي، ويجب قياس مستوى الجلوبيولينات المناعية ومستوى أضداد التطعيمات بشكل دوري كل (4-6) أشهر، المعالجة بالجلوبيولين المناعي ليس ضرورياً دائماً إلا في ظروف نادره، عندما تكون الأخماج شديده والطفل لا ينمو. ان إعطاء الجلوبيولين المناعي سَيُقَنِّع أو حتى يؤخر تعافي هؤلاء المرضى. إذا كان الطفل في حالة جيدة أثناء أخذ الجلوبيولينات المناعية فعندها سيتطلب إيقاف الجلوبيولين المناعي كتجربة تشخيصية، عادة في حالات كهذه توقف المعالجة بالجلوبيولين المناعي في فصل الربيع أو فصل الصيف عندما لا تكون الأخماج التنفسية منتشرة، يعاد تقييم الطفل واختباره سريرياً ومخبريًا في فترة (4-5) أشهر من إيقاف العلاج.

التوقعات للمرضى بعوز الجلوبيولين جاما العابر عند الرضع:

معظم الأطفال بعوز الجلوبيولين جاما العابر يطورون مستويات مناسبة للعمر من الجلوبيولين المناعي (ج) بعمر الثلاث سنوات و40% من الآخرين يكون لديهم مستويات طبيعية بعمر الخامسة و10% قد يستمرون بعد هذا العمر. عند هؤلاء الأطفال الذين لديهم عوز جلوبيولين جاما مديد، قد يطور البعض مستويات الجلوبيولين المناعي ج طبيعية لكن لديهم عوز أضداد نوعية مستمر (تأذي الاستجابة لمستضد عديد السكريد)، البعض يكون لديهم عوز فئة فرعية من الجلوبيولين المناعي ج انتقائي وعندها يكون لديهم أخماج مستمرة وقد يحتاجون معالجة مديدة بالمضادات الحيوية. عند بعض الأطفال الذين يستمر عوز الجلوبيولين جاما لديهم لما بعد الخمس سنوات قد يكون لديهم استجابات كافية من الأضداد بعد التطعيم واللقاح و لا يصابون بأخماج خطيرة. سبب حدوث هذا الموضوع مازال تحت الدراسة، بعض المرضى يحدث لديهم أخماج خطيرة و لديهم مستوى منخفض من الجلوبيولين المناعي ج بشكل مستمر وعيوب وظيفية في الأضداد وقد يكون لديهم ما يسمى بالمرض المشابه للعوز المناعي المتنوع الشائع وقد يستمر لعدة سنوات أو يصبح دائمًا.

الفصل (8)

اضطرابات عوز الأضداد الأخرى

Other Antibody Deficiency Disorders

بالإضافة لأعواز المناعة الأكثر شيوعاً التي وصفناها في الفصول السابقة، هناك اضطرابات عديدة نادرة ومماثلة للسابق. بشكل مشابه للأمراض الموصوفة سابقاً فإن الاشخاص المصابين بأعواز الأضداد الأقل شيوعاً يتظاهر المرض بشكل نموذجي لديهم بأخماج السبيل التنفسي العلوي أو أخماج الجيوب والرئتين وبميكروبات مثل المكورات العقدية الرئوية والمستدمية النزلية، الدراسات المخبرية تبدي انخفاض الجلوبيولينات المناعية مع أو بدون عوز إنتاج ضد معين. العديد من هذه الاضطرابات تشمل أيضًا اضطرابات في الخلايا المسؤولة عن إنتاج الأضداد المناعية أو الحفاظ على هذه الاستجابة. يتحسن المريض عادة بالمضادات الحيوية لكنه يمرض مره أخرى إذا أوقفت المضادات الحيوية. حجر الأساس لمعالجة اضطرابات عوز الأضداد هو التعويض عن الجلوبيولينات المناعية الناقصة.

عوز الأضداد مع وجود جلوبيولينات مناعية مرتفعة أو طبيعية:

هؤلاء المرضى لديهم أخماج شديده تشابه تلك التي لدى مرضى عوز المناعة المتنوع الشائع، لكن مستويات الجلوبيولينات المناعية طبيعية أو مرتفعة، لديهم مستويات أضداد منخفضة لمعظم المستضدات في التطعيمات سواء البروتينية أو عديد السكريد وهذا يفرقهم عن المرضى بعوز الأضداد النوعية.

عوز الجلوبيولين المناعي م الانتقائي Selective IgM Deficiency:

هؤلاء المرضى لديهم انخفاض الجلوبيولين المناعي م (أقل من 30 مغ/ دل عند البالغين وأقل من 20 مغ/ دل عند الأطفال) مع أخماج متكررة شديدة، عادة هناك تنوع في استجابتهم بالأضداد للقاحات والتطعيمات. تغيب الأعراض عند بعض المرضى. هذا المرض قد يشابه سريرياً عوز المناعة المتنوع الشائع ولا يجب الإشارة اليه بعوز المناعة المتنوع الشائع، إنه من الهام ملاحظة أن عوز الجلوبيولين المناعي م شائع عند المرضى بعوز DOCK8 والذي يترافق نموذجياً مع مستوى طبيعي للجلوبيولين المناعي ج وارتفاع الجلوبيولين المناعي ي.

عوز المناعة مع ورم في التيموس (الغده الصعترية) (Goods Syndrome):

هذا العوز المناعي الأولي يتميز بانخفاض الجلوبيولينات المناعية مع وجود ورم في التيموس، يشتبه في هذه المتلازمة عندما يشاهد ورم التيموس على صورة الصدر الشعاعية، بالرغم من انه في نصف الحالات توجد قصة أخماج متكررة تسبق اكتشاف ورم التيموس، فإن معظم المرضى بالغون، حيث قد تمر فترة الطفولة بدون أعراض، إن إزالة ورم التيموس لا تشفي عوز المناعة بالرغم من انها قد تساعد الاعراض الأخرى، قد تكون الخلايا الحمضة في الدم والمسماة بالحمضات منخفضة جداً أو غير مقاسة عند هؤلاء المرضى.

عوز الترانس كوبالامين II Transcobalamin II Deficiency:

الترانس كوبالامين هو بروتين ناقل للفيتامين بـ 12 من السبيل المعوي المعدي إلى الأنسجة، العوز الوراثي يترافق مع فقر دم، فشل نمو وتعداد منخفض لكريات الدم البيضاء وعوز الجلوبيولين جاما، يمكن علاجه بحقنات فيتامين ب12.

متلازمة الثآليل ونقص الجلوبيولينات المناعية والأخماج وفرط خلوية النُقِي WHIM Syndrome:

متلازمة الثآليل ونقص الجلوبيولينات المناعية والأخماج وفرط خلوية النُقِي هو اضطراب جسدي متنحي ترافق مع ثآليل شديدة وأخماج فيروسيه و وجرثومية متكررة، وانخفاض وليس فقد الجلوبيولينات المناعية ونقص الكريات البيضاء المعتدلة (العدلات، الخلايا الحبيبية في الدم) (راجع فصل الوراثة). يحدث نقص العدلات بسبب فشل نقي العظام في اطلاق الخلايا الحبيبية إلى مجرى الدم وبالتالي بقاء هذه الخلايا في النقي مما يسبب زيادة عدد الخلايا بالنقي وهو ما يطلق عليها فرط خلوية النقي (Myelokathexis). تحدث هذه المتلازمة بسبب عيب في الجين المنتج للـ CXCR وهو بروتين مُستَقبِل للكيموكين وهو بروتين مستقبل كيماوي حركي "Chemokine" يعمل على تنظيم حركة الكريات البيضاء، المعالجة تشمل اعطاء الجلوبيولينات المناعية وعامل نمو مستعمرات الخلايا الحبيبية (G-CSF).

عوز الأضداد المحدثة دوائياً Drug-Induced Antibody Deficiency:

تقنياً لا يعتبر هذا الداء من أدواء عوز المناعة الأولية لكن يجب نفيها كمسبب لعوز الأضداد خلال تقييم أي مريض يتظاهر بخلل إنتاج الأضداد. أدوية عديدة قد تثبط مستويات الجلوبيولين المناعي ومستويات الأضداد وهذا قد ينجم عنه أخماج متكررة. الأدوية الرئيسية المتورطة تشمل الستيروئيدات بجرعة عالية (خاصة عندما تعطى وريدياً).

وكذلك الأدوية مضادات الاختلاج والتشنج مثل الديلانتين والأدوية المضادة للالتهاب المستخدمة لالتهاب المفاصل والأدوية الجديدة المسماة الأضداد وحيدة النسيلة مثل الريتوكسيماب، حيث يستهدف هذا الدواء الخلايا البائية (طلائع الخلايا البلازمية المنتجة للأضداد) خاصة. قد تسبب المعالجة الدوائية فقد دائم وشديد للجلوبيولينات جاما في بعض الأحيان. لكن عادة يتراجع نقص الجلوبيولين جاما بإيقاف الدواء، إذا كان عوز الأضداد مستمراً وكانت الاستجابة للقاحات والتطعيمات الجرثومية غير كافيه بعد إيقاف الدواء فقد يحتاج عندها المريض إلى التعويض بإعطاء الجلوبيولينات المناعية.

عوز سلسلة كابا Kappa Chain Deficiency:

عوز السلسلة الخفيفة من الجلوبيولين المناعي وهو موروث من كلا الولدين (جسدي متنحي)، التأهب للخمج قد يكون بسبب نقص تفعيل الخلايا البائية لتنتج الأضداد ونقص تنوع الأضداد و تحديدها لمستضد معين ومع هذا فقد يكون بعض المرضى غير العرضيين (لا أعراض مرضيه لديهم).

اعواز السلسلة الثقيلة Heavy Chain Deficiency:

في حالات نادرة جداً قد يُفقد وتُحذف عدة جينات مرمزة للجلوبيولينات مناعية مختلفة (مثل الجلوبيولين المناعي (آ)، الجلوبيولين المناعي ج1 الجلوبيولين المناعي ج2 ....الخ) و بالتالي فهؤلاء المرضى يمكنهم صنع نوع واحد فقط أو أنواع قليلة فقط من الجلوبيولينات المناعية، فعلى سبيل المثال تصنع الجلوبيولين المناعي ج3 والجلوبيولين المناعي م فقط. هؤلاء المرضى قد يظهر لديهم تأهب للأخماج التنفسية وغيرها ولكن عادة لا توجد لديهم أعراض.

اضطرابات ما بعد الانفصال الانتصافين Post Meiotic Segregation (PMS2):

إن الطفرة الجينية في اضطرابات ما بعد الانفصال الانتصافي تؤدي إلى خلل في التبدل والتطور الصنفي لفئات الجلوبيولين المناعي من الجلوبيولين المناعي م إلى الجلوبيولين المناعي آ والجلوبيولين المناعي ج. وهو عوز مناعي أولي نادر جداً، ينتج عنه مستوى مصلي منخفض من الجلوبيولين المناعي ج والجلوبيولين المناعي (آ) ولكن مستوى مصلي مرتفع من الجلوبيولين المناعي م وينتج عن هذا الاضطراب بقع قهوة بالحليب على الجلد ولدى المرضى تأهب لتطور أنواع مختلفة من الخباثات.

نقص الجلوبيولين جاما غير المصنف Unspecified Hypogammaglobulinemia:

هذا التشخيص يشمل كل أشكال التراكيز المنخفضة للجلوبيولينات المناعية المصلية مثل عوز الجلوبيولين المناعي م، الجلوبيولين المناعي آ، الجلوبيولين المناعي ج، بشكل عام استجابة هؤلاء المرضى وقدرتهم على إنتاج مستويات كافية من الأضداد كاستجابة للقاحات والتطعيم تكون طبيعية. وهو مصطلح قديم لوصف المريض الذي لديه نقص واحد أو أكثر من هذه الجلوبيولينات المناعية، عند بعض المرضى قد يكون نقص الجلوبيولين جاما غير المصنف ببساطة تنوع فيزيولوجي بدون أي أهمية سريرية، لكنها بالمقابل قد تدل على عوز مناعي في طور الحدوث، ويجب مراقبته خاصة إذا بدأت تحدث أخماج شديدة أو متكررة عند المريض.

الفصل (9)

نقص المناعة المشتركة الشديد ونقص المناعة المشتركة

Severe Combined Immune Deficiency and Combined Immune Deficiency

عوز المناعة المشتركة الشديد (SCID) وتقرأ سكيد، هو عوز مناعة أولي خلقي قاتل كامن يوجد فيه اجتماع لغياب الخلايا التائية ووظيفتها ووظيفة الخلايا اللمفاوية البائية وهناك على الأقل 13 خلل جيني مختلف يمكنها أن تسبب المرض.هذه العيوب تؤدي إلى تأهب شديد لأخماج خطيرة جداً، تعتبر سكيد بشكل عام أكثر أشكال أعواز المناعة الأولية خطورة، لحسن الحظ المعالجات الفعالة مثل زراعة الخلايا الجذعية (زراعة النخاع) متوفرة ويمكنها شفاء هذا الاضطراب. المستقبل واعد بتوفر المعالجة الجينية لأنماط متعددة من عوز المناعة المشتركة الشديد.

تعريف عوز المناعة المشتركة الشديد:

إن عوز المناعة المشتركة الشديد هو متلازمة نادرة قاتلة كامنة لها أسباب جينية متنوعة، فيها اجتماع لغياب وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية والبائية (وفي الكثير من الحالات أيضًا الخلايا القاتلة بطبيعتها NK). الموجودات المخبرية تختلف عند هؤلاء المرضى حسب اختلاف الأسباب الجينية والأنماط الوراثية.

عوز السلسلة جاما في مُستَقبِلات الخلية التائية وهي المسماة بعوز المناعه المشترك الشديد المرتبط بالصبغي إكس (X-SCID):

هي أشيع نمط لعوز المناعة المشتركة الشديد، يصيب حوالي 45% من كل حالات عوز المناعة المشتركة الشديد ويحدث بسبب طفرة في جين موجود على الكروموسوم X الذي يُشَفِّر ويُرمِّز السلسلة المشتركة بين مستقبل عامل نمو الخلية التائية ومستقبلات عامل النمو الأخرى، هذا العنصر يعرف بالسلسلة جاما C للسلسلة جاما الشائعة، الطفرات في هذا الجين ينتج عنها تعداد منخفض جداً للخلايا اللمفاوية التائية والخلايا اللمفاوية القاتلة بطبيعتها لكن تعداد الخلايا اللمفاوية البائية مرتفع، ويسمى بالنمط الظاهري سلبية (غياب) الخلايا التائية والخلايا القاتلة بطبيعتها وبقاء الخلايا البائية (ت سلبي، ب إيجابي) بالرغم من العدد المرتفع للخلايا اللمفاوية البائية إلا أن وظيفتها معدومة وذلك يعود إلى أن مستقبلات عوامل النمو على سطح الخلايا البائية غير سوية. (يرجى مراجعة فصل الجهاز المناعي ونقص المناعة الأولي).

هذا العوز يورث بصفة مرتبطة بالكروموسوم X متنحية (يرجى مراجعة فصل الوراثة) الذكور فقط هم من لديهم هذا النمط من عوز المناعة المشتركة الشديد لكن الإناث يمكنهن حمل الجين ولديهن فرصة 1 لكل 2 (50%) لتوريثه لكل ابن وأيضًا فرصة 1 لكل 2 لتوريث حالة الحامل لكل بنت.

عوز ادينوزين دي امينـاز Adenosine Deaminase Deficiency:

نوع آخر من عوز المناعة المشتركة الشديد ينجم عن طفرة في الجين المرمز لإنتاج أنزيم يسمى أدينوزين دي امينـاز (ADA). إن أنزيم الأدينوزين دي امينـاز أساسي للوظيفة الاستقلابية للعديد من خلايا الجسم وخاصة الخلايا التائية. إن غياب هذا الأنزيم يؤدي لتراكم مواد استقلابية سامة داخل الخلايا اللمفاوية مما يسبب موت الخلايا. إن عوز أنزيم الأدينوزين دي امينـاز هو ثاني أكثر اشيع سبب لعوز المناعة المشتركة الشديد فهو سبب حوالي 15% من مجمل حالات عوز المناعة المشتركة الشديد.

الأطفال حديثي الولادة المصابون بهذا النمط من عوز المناعة المشتركة الشديد لديهم تعداد اللمفاويات الكلي هو الأكثر إنخفاضاً مقارنة مع باقي أنواع عوز المناعة المشتركة الشديد حيث أن تعداد اللمفاويات التائية والبائية والقاتلة بطبيعتها تكون كلها منخفضة جداً، هذا النمط من عوز المناعة المشتركة الشديد يورث بصفة جسدية متنحية مقهورة (يرجى مراجعة فصل الوراثة).

يمكن إصابة كلا من الأولاد والبنات، إن عوز أنزيم الأدينوزين دي امينـاز يسبب أيضًا مشاكل عصبيه مثل الإعاقة المعرفية، الإعاقة العينية والسمعية وانخفاض توتر العضلات واضطرابات حركية. لا تشفى المشاكل العصبية بشكل كامل بعد زراعة نقي العظام.

عوز السلسلة ألفا في مُستَقبِل الآنترلوكين رقم 7 Deficiency of the Alpha Chain of the IL 7 Receptor:

نمط آخر من عوز المناعة المشتركة الشديد ناجم عن طفرات في الجين الذي يشفر ويرمز مستقبل مكون مستقبلات عامل نمو آخر وهو مستقبل السلسلة ألفا للإنترلوكين 7. عند اجراء اختبار الخلايا القاتلة الطبيعية والبائية والتائية عند الرضع المصابين بهذه الأعراض تجد أنهم لديهم خلايا بائية وخلايا قاتلة بطبيعتها NK ولكن لا يوجد لديهم خلايا تائية. بالرغم من أن الخلايا البائية موجودة وعددها طفيف إلا أنها لا تعمل بسبب عدم وجود خلايا تائية. عوز مُستَقبِل الآنترلوكين 7 (R-IL7) هو ثالث أشيع سبب لعوز المناعة المشتركة الشديد ويشكل حوالي 11% من حالات عوز المناعة المشتركة الشديد يورث بصفة جسدية متنحية (يرجى مراجعة فصل الوراثة في هذا الكتاب) وهو يصيب كلا الجنسين.

عوز جانوس كيناز
Deficiency of Janus Kinase 3 (JK 3):

هو نمط آخر لعوز المناعة المشتركة الشديد ينجم عن طفرة في الجين المشفر والمرمز لإنزيم يوجد في الخلايا اللمفاوية يسمى جانوس كيناز 3 (Jak3) هذا الإنزيم ضروري لوظيفة السلسلة جاما C المذكورة سابقاً. هكذا عندما يجرى تعداد اللمفاويات التائية والبائية والقاتلة بطبيعتها فالرضع المصابون بهذا المرض يبدون مشابهين لأولئك المصابين بعوز السلسلة جاما الشائعة (عوز المناعة المشتركة الشديد المرتبط بالصبغي الجنسي X) ويكون لديهم غياب بالخلايا التائية والخلايا القاتلة بطبيعتها مع تواجد الخلايا البائية (T-، B+، NK-) ولأن هذا الشكل من عوز المناعة المشتركة الشديد يورث كصفة جسدية مقهورة فإنه يصيب كلا من الأولاد والبنات (يرجى مراجعة فصل الوراثة من هذا الكتاب). إن عوز إنزيم جانوس كيناز 3 يشكل 10% من حالات عوز المناعة المشتركة الشديد.

عوز سلاسل كتلة التمايز الخلوية 3 (CD 3):

ثلاثة أنماط أخرى من عوز المناعة المشتركة الشديد تنجم عن طفرات في الجينات التي تكون مركب آخر من المستقبلات على سطح الخلايا اللمفاوية التائية وهو مركب مستقبل الخلية التائية أو ما تسمى بكتلة التمايز الخلوية 3 (CD3)، هذه الطفرات في الجينات هي المسببة لعوز المناعة المشتركة الشديد ينجم عنها عوز في السلاسل ثيتا أو دلتا أو إبسيلون المتداخلة في تركيب كتلة التمايز الخلوية 3 (CD3)، هذه الأعواز تورث بصفة جسدية مقهورة.

عوز كتلة التمايز الخلوية 45 (CD 45):

هو نمط آخر من عوز المناعة المشتركة الشديد، يحدث بسبب طفرات في الجين الذي يشفر ويرمز كتلة التمايز الخلوية 45 إلـCD45 وهو بروتين يوجد على سطح كل الخلايا البيضاء وهو ضروري لوظيفة الخلية التائية، هذا العوز يورث بصفة جسدية مقهورة.

مسببات أخرى لعوز المناعة المشتركة الشديد:

خمسة أنماط أخرى من عوز المناعة المشتركة الشديد وفيها يعرف العامل الجزيئي المسبب، وهي بسبب طفرات في الجينات المشفرة والمرمز للبروتينات الضرورية لإعادة ربط وتفعيل مستقبلات التعرف المناعية على الخلايا اللمفاوية البائية والتائية، وهي عوز جينات:

- جينات إعادة الربط والتفعيل ١ و ٢ "Recombines activating genes 1&2"

في بعض الأحيان تسبب طفرات هذه الجينات متلازمة "أومن"

- عوز جينة الآريتماز Artemis
- وعوز جينة السيرنوس وعوز جينة الليغاز 4

الرضع المصابين بهذه الأنماط من عوز المناعة المشتركة الشديد لديهم نقص في الخلايا اللمفاوية البائية والتائية ولكن يوجد لديهم خلايا لمفاوية قاتلة بطبيعتها وهذا يعني لديهم نمط ظاهري (T- B- NK+) هذه الأعواز تورث بصفة جسدية متنحية (راجع قسم الوراثة).

أخيراً على الأرجح هناك طفرات أخرى مسببة لعوز المناعة المشتركة الشديد لم يتم كشفها حتى الآن.

أعواز مناعية مشتركة أقل شدة
Less severe combined immunodeficiency:

هناك مجموعة أخرى من الاضطرابات الجينية النادرة تصيب الجهاز المناعي وينجم عنها مزيج من الأعواز المناعية، وعادة لا تصل إلى مستوى من الشدة السريرية التي قد تضمهم تحت الأعواز المناعية المشتركة الشديدة، للأسف رغم هذا التمييز للمرض فانه ليس من السهل تحديد الآنذار لكل طفل على حدة.

يصبح هذا التمييز هاماً عند مقارنة المخاطر النسبية الكامنة مع الفوائد الكامنة لاستراتيجية علاجيه معينه، لحسن

الحظ أن معدل نجاح زراعة الخلايا الجذعية (زراعة النخاع العظمي) خاصة للمرضى بدون أخ أو أخت متبرع متطابق الـ HLA قد تحسن خلال السنوات القليلة الماضية إلى درجة أن هذه المعالجة أصبحت مقبولة أكثر عند الأشخاص المصابين بالمرض الأخف. في التالي قائمة بعدد من هذه الاضطرابات المناعية المشتركة الأقل شدة (وللعلم فهناك متلازمات أخرى مؤهله لضمها إلى عوز المناعة المشترك ولم يتم ذكرها) تشمل هذه الاضطرابات: متلازمة الخلية اللمفاوية العارية (عوز المستضد النسيجي من الصنف الثاني) عوز البيورين نيكليوزيد فوسفوريلاز (PNP) وعوز زاب70 وعوز كتلة التمايز الخلوية 25 (CD25) ومتلازمة نقص تصنع الشعر والغضروف وعوز الكورونين وعوز المستضد النسيجي من الصنف الأول. أحياناً الطفل الذي لديه نقص مناعة مشترك سريري يوجد لديه طفرة جينية في الأنزيم المسؤول عن إعادة ربط وتفعيل الجينات (ذكرت سابقاً تحت الأسباب الأخرى لعوز المناعة المشتركة الشديد) والتي يتوقع أن ينجم عنها عوز المناعة المشتركة الشديد، لكن ليس لدى المرضى الشكل السريري المتوقع لعوز المناعة المشتركة الشديد وهذه الحالة تسمى السكيد المتسرب.

التظاهرة السريرية لعوز المناعة المشتركة الشديد:

المرض الأكثر شيوعاً عند مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد هو الخمج الشديد، هذه الأخماج ليست نفس الأخماج التي يصاب بها الطفل الطبيعي، الأخماج عند مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد قد تكون أخطر بكثير وحتى مهددة للحياة، وقد تشمل ذات الرئة، التهاب السحايا وأخماج مجرى الدم. إن استعمال المضادات الحيوية حتى في الأخماج البسيطة غيرت من نمط تظاهر عوز المناعة المشتركة الشديد إلى درجة أن الطبيب الذي يعاين المريض يجب أن يكون مؤشر الشك عالي لديه ليتمكن من كشف هذا المرض. الأطفال المصابون بعوز المناعة المشتركة الشديد قد يتطور لديهم أخماج مسببة بالميكروبات أو اللقاحات والتي هي عادة غير مؤذية عند الأطفال ذوي المناعة الطبيعية. من بين الأخماج الأكثر خطورة متعضي يسمى المكيسة الرئوية من نوع جيروفيسي "Pneumocystis Jiroveci" والذي يستطيع التسبب بذات رئة مميتة بسرعة (PCP) اذا لم تشخص وتعالج فورياً. متعضي آخر خطير هو فيروس جدري الماء (الحماق)، بالرغم من أن جدري الماء مزعج ويسبب الكثير من عدم الراحة عند الأطفال الأصحاء فإن تأثيرها عادة محدود بالجلد والأغشية المخاطية ويتراجع المرض في عدة أيام، أما عند مريض عوز المناعة المشتركة الشديد قد يكون جدري الماء قاتلاً لأنه لا يتراجع وقد يستمر ويتطور ليسبب خمج في الرئتين، الكبد، والدماغ. الحمه المضخمة للخلايا (CMV) والتي تقريباً يحملها كل الناس داخل غددهم اللعابية قد تسبب ذات رئة مميتة عند مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد، الفيروسات الأخرى الخطيرة على مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد تشمل: فيروس عقبولة الشفه (الحلأ البسيط)، الفيروس الغدي، نظير الأنفلونزا، حمة الابشتاين بار (EBV)، (فيروس وحيدات النواة الخمجي)، فيروس التهاب النخاع السنجابي (شلل الأطفال)، فيروس الحصبة، وفيروس روتا.

بما أن لقاحات جدري الماء، الحصبة، النكاف، الحصبة الألمانية و فيروس روتا هي لقاحات تحوي فيروسات حية فإن الأطفال بعوز المناعة المشتركة الشديد يكتسبون الأخماج من هذه اللقاحات إذا حُقنُوا بها، إذا عرف أن شخصاً ما في الأسرة مصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد في الماضي أو حالياً فيجب عدم إعطاء هذه اللقاحات للأطفال الجدد المولودين من هذه العائلة حتى يتم التأكد من أن الرضيع الجديد غير مصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد. هذا يشكل مشكلة خاصة مع لقاح فيروس الروتا والذي يعطى روتينياً عندما يكون الطفل بعمر 6-8 اسابيع لأن الطفل المصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد لم يتم تشخيصه في هذا الوقت بعد، ما لم يكن المرض قد اكتشف بالاختبارات الماسحة للولدان (الرضع)، لاحظ أن اختبارات المسح للكشف المبكر لمرض عوز المناعة المشتركة الشديد عند الولدان ليست شاملة لكل الولايات في الولايات المتحدة الأمريكية على الرغم من ازدياد عدد الولايات التي تقوم باختبارات المسح (راجع فصل المسح عند الولدان "Newborn Screening").

قد يكون من الصعب جداً معالجة الأخماج الفطرية عند مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد، على سبيل المثال الأخماج الفطرية بالمبيضات في الفم (السلاق) شائعة في غالبية الأطفال لكنها عادة تختفي عفوياً أو بإعطاء دواء فموي بسيط، على العكس عند الأطفال بعوز المناعة المشتركة الشديد لا يشفى السلاق عفوياً. عند إعطاء الأدوية المضادة للفطور، قد

يتحسن السلاق ولكنه لا يشفى نهائياً فبمجرد إيقاف الدواء يعود المرض مرة أخرى، منطقة الحفاظ هو المكان الذي قد تحدث فيه أخماج المبيضات أيضاً. أحياناً تحدث ذات الرئة بالمبيضات، خراجات، خمج المري، أو حتى التهاب السحايا. من المشاكل الشائعة عند هؤلاء المرضى الإسهال الثابت، وينتج عنه فشل نمو أو سوء امتصاص. الإسهال قد تسببه نفس الجراثيم أو الفيروسات أو الطفيليات التي تصيب الأطفال الطبيعيين لكن في حالة المرضى المصابين بعوز المناعة المشتركة الشديد يصعب التخلص من المتعضي متى ما بدأ. عادة في مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد تكون وظيفة الأمعاء ضعيفة حتى في غياب الخمج، قد يصاب الجلد أيضًا عند الأطفال بهذا العوز، فقد يصاب بشكل مزمن بنفس الفطور (المبيضات) التي تسبب السلاق، المرضى بعوز المناعة المشتركة الشديد قد يكون لديهم أيضًا الطفح الذي قد يشخص بشكل خاطئ على إنه أكزيما لكنه حقيقة يسببه تفاعل الخلايا التائية للأم (التي دخلت الدوران قبل الولادة) ضد أنسجة الطفل. هذا الارتكاس يسمى داء الطعم ضد المضيف (Graft-Versus-Host–Disease "GVHD")، أحياناً يتطور عدد قليل من الخلايا التائية في الرضيع نفسه وهذه الخلايا التائية مصدرها الطفل نفسه وتهاجم السبيل المعوي المعدي (مسببة إسهال) والجلد مسببة طفح مشابه للأكزيما وهذا يسمى متلازمة "أومن" "Women's syndrome".

تشخيص عوز المناعة المشتركة الشديد SCID:

يشتبه في عوز المناعة المشتركة الشديد عادة عند أطفال لديهم المظاهر السريرية التي ناقشناها سابقاً، لكن في بعض الأحيان كان هناك مسبقاً طفل مصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد في الأسرة وهذه القصة العائلية الإيجابية أدت إلى إجراء مسح تشخيصي لعوز المناعة المشتركة الشديد قبل أن يتطور أي عرض عند الطفل التالي. في بعض الولايات يجرى مسح للكشف المبكر عن عوز المناعة المشتركة الشديد عند كل الولدان عبر اختبار مسح روتيني للولدان. أحد أسهل الطرق لتشخيص هذه الحالة هو تعداد كريات الدم اللمفاوية في الدوران عند الطفل أو تعدادها في دم الحبل السري وهذا يتم بواسطة اختبار تعداد الدم الكامل وتعداد الكريات البيضاء يدوياً وذلك بتعداد نسبة كل نوع مختلف من كريات الدم البيضاء والذي منه يمكن لمقدم العناية الصحية قياس عدد الخلايا اللمفاوية الكلي في الدم، يوجد عادة أكثر من 4000 خليه لمفاوية لكل ملليمتر متر مكعب في دم الرضيع الطبيعي في الأشهر القليلة الأولي من الحياة و 70% منها هي خلايا لمفاوية تائية، بما أن الرضع بعوز المناعة المشتركة الشديد ليس لديهم خلايا تائية، يكون عدد خلايا اللمفاوية لديهم أقل بكثير من هذا العدد عادة، متوسط عدد الخلايا اللمفاوية للمرضى بكل أنواع عوز المناعة المشتركة الشديد هو 1500 خليه لمفاوية لكل ملي متر مكعب، إذا وجد تعداد لمفاويات منخفض يجب اثبات هذا بإعادة الاختبار مرة أخرى، اذا كان التعداد لازال منخفضاً عندها نجري اختبار التعداد للخلايا التائية بذاتها، كذلك اختبار قياس وظيفة الخلية التائية، وهذه الاختبارات يجب القيام بها بسرعه لإثبات أو نفي التشخيص.

الأنواع المختلفة من الخلايا اللمفاوية يمكن تمييزها وتعدادها، هذه الطريقة تحدد عدد الخلايا اللمفاوية التائية الكلي والخلايا التائية الجديدة التي لديها واسمات تدل على انها صنعت داخل تيموس الطفل والخلايا اللمفاوية التائية المساعدة والخلايا اللمفاوية التائية القاتلة والخلايا اللمفاوية البائية والخلايا اللمفاوية القاتلة بطبيعتها كلها يمكن تعدادها.

بما أن هناك حالات أخرى قد ينجم عنها أعداد أقل من الطبيعي لذلك أكثر الاختبارات أهمية هي تلك التي تقيس وظيفة الخلية التائية وهي أكثر الاختبارات جزماً لفحص وظيفة الخلايا التائية، يتم وضع لمفاويات الدم داخل أنابيب زرع ومعالجتها بمحرضات مختلفة ثم حضنها لعدة أيام. الخلايا اللمفاوية التائية الطبيعية ترتكس لهذه المحرضات بالانقسام الخلوي على عكس الخلايا اللمفاوية لمرضى عوز المناعة المشتركة الشديد لا يرتكسون لهذه المحرضات. إن مستويات الجلوبيولينات المناعية عادة منخفضة جداً عند هؤلاء المرضى، حيث أن كل أنواع الجلوبيولين المناعي منخفضة غالبًا لكن ليس دائماً. بما أن الجلوبيولين المناعي (ج) تعبر من الأم إلى دم الجنين عبر المشيمة فهي عادة توجد في دم الولدان والرضع الصغار تقريباً بمستويات طبيعية، هكذا قد لا تجد نقص الجلوبيولين المناعي ج عند أطفال عوز المناعة المشتركة الشديد حتى يتم طرح الجلوبيولين المناعي (ج) المنتقل من الأم وهذا قد يحتاج لعدة أشهر، يمكن وضع تشخيص عوز المناعة المشتركة الشديد قبل الولادة إذا كان

هناك رضيع مصاب سابقاً في الأسرة وإذا تم كشف الخلل الجيني، فإنه يمكن وضع التشخيص خلال الحمول التالية بالاختبار الجزيئي للخلايا المأخوذة من الزغابات المشيمية للأم "CVS" أو من عينة من بزل السائل الامنيوسي في الرحم حيث يتم أخذ كمية قليلة من السائل الامنيوسي الذي يحوي خلايا جنينية من داخل جوف الرحم. وحتى إذا لم يتم كشف الاضطراب الجزيئي في العائلة، هناك اختبارات يمكنها نفي بعض الاضطرابات المعينة، على سبيل المثال عوز أنزيم الأدينوزين دي امينار يمكن إثباته أو نفيه بتحليل الأنزيم على الزغابات المشيمية أو الخلايا الأمنيوسية. إذا كان هناك وثائق تدل على أن النمط في عوز المناعة المشتركة الشديد هو موروث بصفه مرتبطة بالكروموسوم X متنحي والجنين أنثى فهي لن تصاب. في غالبية الحالات، فإن الأفضل هو إجراء التشخيص عند الولادة على دم الحبل السري (إلا عندما يكون أنهاء الحمل هو الخيار فيما إذا كان الجنين مصاباً) وذلك بدراسة الخلايا اللمفاوية الموجودة فيها. حيث أن هناك بعض الخطورة على الجنين من الإجراءات السابقة الذكر (خزعة الزغابات المشيمية للأم) أو عندما يؤخذ الدم من الجنين داخل الرحم لدراسة الخلايا اللمفاوية عنده.

التشخيص المبكر قبل إصابة الرضيع بالخمج مهم جداً لأن زرع نقي العظام في الأشهر الثلاثة الأولى من العمر لديه نسبة نجاح تصل إلى 94%. الحقيقة هي أن مسح الولدان لكشف عوز المناعة المشتركة الشديد المبكر بعد الولادة سببه التطور العلمي الحديث. وهناك ما يقارب نصف الأولاد المولودين في الولايات المتحدة الأمريكية الآن يتم مسحهم لعوز المناعة المشتركة الشديد، إذا أمتد المسح الروتيني للرضع إلى كل الولايات الأمريكية فان كل رضيع مصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد يمكن تشخيصه خلال أيام من الولادة تقريباً، عندها يمكن البدء بالبحث عن متبرع، ومعظم هؤلاء الأطفال لا يحتاجون للمعالجة الكيماوية قبل الزراعة وسيكونون قادرين على الخضوع لزراعة الخلايا الجذعية (زراعة نخاع العظم) أو المعالجة الجينية خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد الولادة، وبالتالي لديهم الفرصة الأعلى لإعطاء نتائج ناجحة.

وراثة عوز المناعة المشتركة الشديد:

كل أنواع عوز المناعة المشتركة الشديد هي بسبب خلل جيني، هذا الخلل يمكن وراثته من الوالدين أو قد ينجم عن طفرات جديده تحدث عند الرضيع المصاب. كما يلاحظ أن الخلل يمكن توريثه إما كصفه مرتبطة بالكروموسوم الجنسي X (حيث يورث الجين من الأم) أو بنمط وراثه جسدي متنحي حيث يحمل كلا الوالدين الجينات المعيبة و تشاهد في العديد من حالات المرض (يرجى مراجعة فصل الوراثة).

على والدي الأطفال المصابين بعوز المناعة المشتركة الشديد أن يجروا استشارة جينية وراثية مع طبيب جينات استشارة جينية وراثية حتى يتعرفوا على نسبة الخطر في الحمول المستقبلية وبالتالي يمكنهم أخذ قرار الحمل من عدمه مستقبلاً. يُفضل التأكيد على أنه لا يوجد قرار صحيح و قرار خاطئ عن الحصول على أطفال مستقبلاً، يجب أخذ القرار على ضوء العوامل الخاصة المتداخلة في تركيبة العائلة وفلسفة الوالدين في الحياة وخلفيتهما ومعتقداتهما الدينية ودرجة أدراكهم لهذا المرض على حياتهما وحياة كل أفراد العائلة، هناك عدد كبير من العوامل التي تختلف من عائلة إلى أخرى.

المعالجة العامة لعوز المناعة المشتركة الشديد:

الأطفال المصابون بهذه الحالة المهددة للحياة يحتاجون لكل الدعم والحب الذي يمكن للوالدين تقديمه، يحتاج الوالدين لكل المصادر التي تعلمهم كيفية التعامل مع القلق والكرب المتوافق مع هذه المشكلة، يجب أن يكون لديهما أساليب تَكَيُّف مفيدة وواضحة ومجموعات دعم. ضغوط الوقت والمتطلبات للوالدين الذين يعتنون بمريض عوز المناعة المشتركة الشديد قد تكون كبيرة، إذا كان هنالك إخوة عندها يجب أن يتذكر الوالدين أنهم بحاجة لمشاركة الحب والرعاية معهم أيضًا وعدم اختصارها على الطفل المصاب، الوالدين أيضًا بحاجة لبعض القدرة للحفاظ على علاقتهما مع بعضهما البعض، إذا كان الكرب الناجم عن مرض الطفل والمعالجة يدمر العائلة فإن المعالجة الناجحة للمريض هي نجاة للعائلة. بالإضافة للعناية الطبية فالمرضى والعائلات يحتاجون لدعم ورعاية نفسية واجتماعية.

حتى حدوث معالجة جازمة مثل زرع الخلايا الجذعية (النخاع العظمي)، يحتاج الطفل المصاب إلى العزل الطبي عن الأطفال خارج العائلة خاصة من الأطفال الصغار جداً. إذا كان هناك إخوة في الحضانة ودور الرعاية اليومية أو المدارس فإن إمكانية إحضار الأمراض الخمجية إلى المنزل تمثل الخطر الأكبر.

على الوالدين أن ينبهوا المسؤولين في المدرسة لهذا الخطر حتى يأخذوا احتياطاتهم خاصة إذا وجد مرض جدري الماء في المدرسة.

إذا كان الأخوة قد تم تلقيحهم أو أصيبوا مسبقاً بجدري الماء عندها لا يوجد خطر، أما إذا كان الأخوة بتماس مع طفل مصاب و لم يلقحوا أو لم يصابوا سابقاً بجدري الماء فعندها يجب عليهم أن يعيشوا في منزل آخر خلال فترة حضانة المرض (11-21 يوم). أمثله على التماس القريب للأخوة هو الجلوس على نفس طاولة القراءة، الأكل معاً أو اللعب مع طفل يظهر لديه طفح جدري الماء في أي وقت خلال 72 ساعة من التعرض أو اللعب معه/معها.

إذا كان الأخوة قد ظهر لديهم جدري الماء في المنزل فهم يُعرِّضون المريض للإصابة بجدري الماء عندها يجب إعطاء المعالجة بالجلوبيولين المناعي المضاد لجدري الماء أو الجلوبيولينات المناعية فوراً، وفي حال ظهر جدري الماء عند الرضيع المصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد فيجب عندها إعطاء الرضيع اسيكلوفير وريدي في المستشفى لمدة 5-7 أيام.

عادة يجب عدم أخذ الطفل المصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد إلى الأماكن العامة (مثل حضانة ودور العناية اليومية للأطفال، مكاتب الاطباء....الخ) حيث يمكن أن يتعرضوا لغيرهم من الأطفال الصغار الذين قد يكونون حاملين للعوامل الخمجية، يجب أن يكون الاتصال بالأقارب محدوداً أيضًا خاصة أولئك الذين لديهم أطفال صغار، ليس من الضروري اتخاذ إجراءات العزل الموسعة ولا لبس الأقنعة ولا ارتداء ثياب العزل في المنزل لكن من المهم والضروري غسيل اليدين بشكل متكرر. بالرغم من عدم فائدة الحميات الخاصة إلا أن التغذية هامة جداً، في بعض الحالات لا يستطيع الطفل المصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد امتصاص الطعام بشكل طبيعي والذي بدوره قد يؤدي إلى ضعف تغذية. كنتيجة لذلك وفي بعض الأحيان قد يحتاج الطفل إلى تغذية وريدية مستمرة للحفاظ على مستوى التغذية الطبيعية، الأطفال المرضى بشكل عام لديهم شهية ضعيفة وبالتالي قد يكون من غير الممكن حصولهم على تغذية بالشكل الموافق للأطفال الآخرين (يرجى مراجعة فصل العناية العامة).

الوفاة بسبب الإصابة بخمج بالمتكيس الرئوية الجيروفيسيس (PCJ) وهو متعضي منتشر ونادرًا ما يسبب أخماج عند الاشخاص الطبيعيين ولكن ذات الرئة الناجمة عنه شائعة الحدوث عند مرضى عوز المناعة المشتركة الشديد، يمكن منع حدوث ذات رئة بهذا المتعضي بواسطة المعالجة الوقائية باستخدام تريميثوبريم سلفا ميثوكسازول، كل الرضع المرضى بعوز المناعة المشتركة الشديد يجب أن يستلموا هذه المعالجة الوقائية إلى أن يتم تصحيح الخلل في خلاياهم التائية.

لقاحات الفيروسات الحية ونقل الصفيحات أو الدم غير المشعين خطيرة:

إذا شككت أنت أو الطبيب أن طفلك لديه عوز مناعة خطير يجب أن لا تسمح للقاحات (التطعيمات) التالية بأن تُعطى لطفلك: فيروس روتا، جدري الماء، النكاف، الحصبة الألمانية، الحصبة، اللقاح الحي لشلل الأطفال، والسل المسمى الـ BCG وذلك إلى أن يتم تقييم حالة المناعة، كما ذكرنا سابقاً، يجب أن لا يتلقى أخوة المريض لقاح فيروس الروتا عادة. لا يوجد مشكلة في تلقي أخوة المريض للقاحات الفيروسية الحية الأخرى، أن الاستثناء لهذا قد يكون لقاح جدري الماء Varicella حيث أنه إذا طور الأخوة طفح مع فقاعات فإن جدري الماء قد ينتقل إلى الطفل المصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد، إذا أحتاج طفلك المصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد إلى نقل صفيحات أو نقل دم يجب تشعيعهما لقتل الخلايا اللمفاوية التائية في الدم المنقول والتي قد تهاجم الرضيع ويجب أن يكون اختباره سلبي لفيروس الحمة المضخمة للخلايا لمنع الخمج المحتمل بهذا الفيروس، ويجب أن لا يحوي كريات دم بيضاء لمنع التداخل المحتمل مع زرع نقي العظام مستقبلاً.

المعالجة الخاصة لعوز المناعة المشتركة الشديد:

المعالجة بالجلوبيولين المناعي تعطى لكل الرضع بعوز المناعة المشتركة الشديد بالرغم من أن المعالجة بالجلوبيولين المناعي لن تستعيد الوظيفة الناقصة للخلايا التائية لكنها تحل محل الأضداد المفقودة الناتجة عن خلل عمل وظيفة الخلايا البائية. يمكن عند المرضى بعوز المناعة المشتركة الشديد المسبب عن عوز أنزيم الأدينوزين دي اميناز العلاج بإعطاء الأنزيم الناقص والمعالجة البديلة بشكل مُعَدَّل والمأخوذ من البقر ويسمى PEG-ADA فقد تم استخدامه مع بعض النجاح وبما أن إعادة تشكيل الجهاز المناعي بالدواء البديل PEG-ADA ليس بنفس جودة زراعة النخاع العظمي فهو لا يحقق الشفاء الدائم، ويتطلب حقنتان عضليتان أسبوعياً طوال حياة الطفل. لا ينصح بالعلاج المتزامن (في وقت واحد) للـ PEG-ADA مع زراعة النقي أو العلاج الجيني، فإذا ما كان لدى المريض الفرصة لزرع نقي عظمي أو العلاج الجيني فيجب إيقاف الـ PEG-ADA لعدة أيام قبل هذه العلاجات فالدواء قد يتداخل مع كل من تقبل الجسم للنخاع العظمي الجديد ويتداخل كذلك مع الخلايا المصححة جينياً مما يُفشلهما، العلاج الأنجع والأنجح لعوز المناعة المشتركة الشديد هو ترميم المناعة بواسطة زراعة الخلايا الجذعية، أفضل ما يجري زراعة الخلايا الجذعية لعوز المناعة المشتركة الشديد في المراكز الطبية التي لديها خبره مع عوز المناعة المشتركة الشديد، وحيث هناك طبيب أطفال مختص بالمناعة يعتني بالزراعة. يمكن الحصول على الخلايا الجذعية من نقي العظام أو الدم المحيطي أو الحبل السري من متبرع قريب أو غير قريب للمريض، في الحالة الأخيرة يجب أن يطابق النمط النسيجي للمريض والمتبرع. المتبرع المثالي لرضيع مصاب بعوز المناعة المشتركة الشديد هو أخ أو أخت طبيعي متطابق في نمط الـ HLA.

تطورت التقنيات في العقود الثلاثة الأخيرة مما سمح بنجاح جيد للمعطي غير القريب المطابق وحتى المعطي القريب نصف مطابق (مثل الأم والأب). أجريت عدة مئات من زراعة النقي للرضع المرضى بعوز المناعة المشتركة الشديد خلال الـ 30 سنة الماضية مع معدل بقاء على قيد الحياة وصل إلى 60-70% وكانت النتائج أفضل إذا كان المعطي أخ أو أخت مطابق (نسبة النجاح أكبر من 85%) وإذا تمت الزراعة بعد الولادة بقليل أو بعمر أقل من 3,5 شهر من الحياة (النجاح أكثر من 96٪ حتى لو كان نصف مطابق) تم استعمال نقي العظام أو دم الحبل السري المطابق لـ HLA المريض من معطي غير قريب أيضًا وتمت العملية بنجاح، وقد وجد أن الترميم المناعي بعد هذه الأنماط من الزراعة عادة ما تكون أفضل من الزراعة من أحد الوالدين (نصف مطابق)، يبدو أنه لا ميزة إضافية لزرع الخلايا الجذعية للنقي داخل الرحم بالمقارنة مع الزرع المجرى بعد الولادة مباشرة، في الزرع داخل الرحم لن تكون الأم قادره على أن تكون هي المعطي لأن ذلك يتطلب تخديراً لقطف خلايا نقي العظام لأن تخدير الأم سيكون فيه بعض الخطر على الجنين. بالإضافة إلى الخطر الكامن على الأم والجنين فلا توجد طريقة لكشف داء الطعم ضد المضيف (GVHD) عند الرضع الذين خضعوا لزراعة النقي داخل الرحم. أخيراً نمط آخر من المعالجة التي اكتشفت في العقدين الأخيرين هو المعالجة الجينية. استخدمت المعالجة الجينية بنجاح. في المرضى المصابين بعوز المناعة المشتركة الشديد لكل من المرتبط بالكروموسوم X وأنزيم الأدينوزين دي اميناز، الأبحاث الطبية العلاجية في هذا المجال لازالت قائمة. لا يمكن عمل المعالجة الجينية مالم يكن الخلل الجيني معروفاً، ومن هنا تأتي أهمية وضع التشخيص الجزيئي الجيني لعوز المناعة المشتركة الشديد.

التوقعات للمرضى بعوز المناعة المشتركة الشديد:

يعتبر عوز المناعة المشتركة الشديد بشكل عام المرض الأكثر خطورة من الأعواز المناعية الأولية. بدون زرع ناجح للخلايا الجذعية (نقي العظام) أو المعالجة بإعطاء الأنزيم الناقص أو المعالجة الجينية، فالمريض في خطر دائم لحدوث أخماج شديدة وقاتلة. بالزرع الناجح يتم استبدال الجهاز المناعي المعطوب للمريض بجهاز مناعي طبيعي واكتساب وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية الطبيعية. عادة هناك إصلاح للخلل في الخلايا البائية وبالتالي يستطيع الرضيع الذي أجري له الزرع صناعة الجلوبيولينات المناعية الخاصة به ولا يحتاج للمعالجة بإعطاء الجلوبيولين المناعي، ولكنها ليست هي الحال دائماً. أول زراعة نقي تم إجرائها لمرضى عوز المناعة المشتركة الشديد أجريت عام 1968 والمريض حي ومعافى حتى الآن.

الفصل (10)

متلازمة ويسكوت ألدريتش

Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS)

إن متلازمة ويسكوت ألدريتش هي متلازمة فريدة من أمراض أعواز المناعة الأولية فبالإضافة إلى زيادة القابلية للأخماج لدى المرضى فهناك مشاكل مع النزيف غير الطبيعي، إن المشاكل النزفية هي نتيجة الصفيحات المختلة الوظيفة والصغيرة بشكل غير طبيعي (الصفيحات هي الخلايا الدموية التي تلعب دور مهم في تشكل التخثرات الدموية). وهذا يؤدي إلى تحديات صحية مميزة لا تشاهد بشكل نموذجي في اضطرابات عوز المناعة الأخرى. وهناك الأشكال الأخف من هذا المرض والتي فيها بعض ولكن ليس كل أعراض متلازمة ويسكوت ألدريتش المعتادة مما يؤدي أحيانا إلى التأخر في وضع التشخيص الصحيح.

الأعراض والعلامات السريرية لمتلازمة ويسكوت ألدريتش

وصفت هذه المتلازمة لأول مرة عام 1937 بواسطة الدكتور ألفريد ويسكوت وهو طبيب أطفال ألماني والذي ميز ثلاثة أخوة ذكور لديهم انخفاض تعداد الصفيحات وإسهال مدمي (فيه دم) وطفح جلدي (أكزيما) وأخماج أذنيه متكررة، الثلاثة كلهم ماتوا في عمر مبكر بسبب اختلاطات النزيف أو الخمج وبشكل ملاحظ الأخوات البنات لم يكن لديهن أعراض. بعد 17 سنة وبدراسة ستة أجيال كبيرة لأسرة هولندية لديها أولاد ذكور مصابين بأعراض مشابهه للأعراض التي وصفها ويسكوت، استطاع الدكتور روبرت ألدريتش وهو طبيب أطفال أمريكي توضيح أن المرض تم توارثه من جيل لآخر بصفه متنحية مرتبطة بالكروموسوم الجنسي (x). (راجع فصل الوراثة من هذا الكتاب) في عام 1994 اكتشف الخلل الجيني عند مرضى لمتلازمة ويسكوت ألدريتش وهذا أدى لفهم وجود أشكال أخف من المرض والتي يتم فيها طفرات في نفس الجين. يتميز المرض بشكله الكلاسيكي بثلاث مظاهر سريرية أساسية:

1. زيادة الميل للنزف وسببها نقص عدد الصفيحات
2. أخماج جرثومية وفيروسية وفطرية متكررة.
3. أكزيمة جلدية

بالإضافة لهذا الثالوث الأساسي من الأعراض، لدى المرضى خطر زائد لتطوير مرض مناعي ذاتي شديد (حيث تهاجم الخلايا المناعية الأنسان نفسه) وزيادة نسبة حدوث الخباثات (السرطان) خاصة الورم اللمفي (اللمفوما) وابيضاض في الدم (لوكيميا) يرجى مراجعة فصل الداء المناعي الذاتي في نقص المناعة الأولية.

الميل للنزيف Bleeding Tendency

نقص عدد الصفيحات مظهر شائع عند هؤلاء المرضى بالإضافة إلى نقص العدد فإن الصفيحات صغيرة ولا تعمل جيدا (عسيرة الوظيفة) وحجمها أقل من نصف حجم الصفيحات الطبيعية وكنتيجة قد ينزف المرضى بسهوله حتى لو لم يحدث لديهم جرح.النزف داخل الجلد قد يسبب بقع حمراء مزرقة بحجم رأس الدبوس تسمى حَبرات أو نمشات أو قد تكون أكبر وتشبه الكدمات.

الأولاد الذكور المصابين قد يكون لديهم أيضًا تغوط مدمي (دم في البُراز) خاصة خلال مرحلة الرضاعة، نزيف في اللثة ونزيف أنفي طويل الأمد، النزيف داخل الدماغ هو اختلاط خطر ويوصي بعض الأطباء للأطفال الدراجين الذين لم يتعلمو المشي بعد والذين لديهم تعداد صفيحات منخفض أقل من 15000 بارتداء خوذه لحمايتهم من أذي الرأس إلى أن تتمكن المعالجة من رفع تعداد صفيحاتهم.

بما أن متلازمة ويسكوت هو الاضطراب الوحيد الذي توجد فيه صفيحات صغيرة فإن وجودها مفيد لتشخيص المرض.

الأخماج

إن العوز المناعي المترافق مع متلازمة ويسكوت يسبب اختلال هام في وظيفة كلا من الخلايا اللمفاوية التائية والبائية وكنتيجة تكون الأخماج شائعه في الشكل الكلاسيكي من المرض وقد يشمل كل فئات الكائنات الحية الدقيقة. هذه الأخماج قد تشمل أخماج السبيل التنفسي العلوي والسفلي مثل أخماج الأذن وأخماج الجيوب وذات الرئة أما الأخماج الأكثر شدة مثل انتشار الخمج للدم (خمج مجرى الدم أو انسمام الدم) والتهاب السحايا والأخماج الفيروسية الشديدة تكون أقل تواترا لكنها يمكن أن تحدث. أحيانا يطور المرضى بالشكل الكلاسيكي ذات رئة فطرية (مثل المتكيسة جيروفيس الكارينية) والتي تسمى كذلك PJP،(PCP). قد يصاب الجلد بالجراثيم مثل المكورات العنقودية في أماكن حك فيها المرضى الأكزيما الجلدية لديهم. خمج الجلد الفيروسي المسمى بالمليساء المعدية شائعة المشاهدة في متلازمة ويسكوت. إن التلقيح لمنع الأخماج غير مفيد عادة، لأن المرضى لا ينتجون استجابة ضدية كافية وواقية كاستجابة طبيعية للقاحات.

الأكزيما:

إن الطفح الأكزيما شائع عند المرضى المصابين بـالشكل الكلاسيكي من المرض.

قد تحدث الأكزيما على الوجه أو فروة الرأس عند الرضع وقد تشابه بقعة المهد وقد يكون لها مظهر طفح جلدي شديد أو يكون معمم أكثر ويصيب الذراعين والساقين. وتكون الأكزيما عادة محدودة على ثنايات الجلد على الوجه الأمامي للمرفق أو خلف الركبتين وخلف الأذنين أو حول الرسغ عند الأولاد الذكور الأكبر بما أن الأكزيما حاكه بشده يحك المرضى أنفسهم عادة حتى ينزفوا حتى أثناء النوم، فإن هذه المناطق التي تأذّى فيها الحاجز الجلدي قد تخدم كنقطة دخول للجراثيم التي قد تسبب أخماج جلد ومجرى الدم.

التظاهرات المناعية الذاتية:

إن مصطلح مناعة ذاتية يصف الحالة التي ينقلب فيها الجهاز المناعي للشخص ضد نفسه ويهاجم خلاياه الخاصة أو أعضاء من الجسم. المشاكل السريرية التي قد تحدث بسبب خلل المناعة الذاتية شائعة في متلازمة ويسكوت ألدريتش وهي تصيب نصف المرضى تقريباً.

من بين أكثر تظاهرات المناعة الذاتية شيوعاً هي تدمير خلايا كريات الدم الحمراء أو الصفيحات بواسطة أضداد ذاتية تكونت بشكل غير ملائم من الجهاز المناعي، ويسمى تدمير كريات الدم الحمراء بفقر الدم الانحلالي الذاتي، ويسمى تدمير الصفيحات بفرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب (ITP). يمكن لهذه الفرفرية أن تزيد من سوء تعداد الصفيحات المنخفض أساساً.

اضطراب مناعي ذاتي آخر هو نوع التهاب الأوعية الدموية والذي نموذجيا يسبب حمى وطفح جلدي على الأطراف.

أحيانا قد يصيب التهاب الأوعية القلب، الدماغ أو أعضاء داخلية أخرى مما يمكنها أن تسبب نطاق أو مجموعة متنوعة من الأعراض. بعض المرضى يحدث لديهم اضطراب أكثر تعمما فقد يكون هناك حمى مرتفعة في غياب العدوى والخمج وقد يترافق مع تورم المفاصل، مضض العقد اللمفاوية وألمها،التهاب الكلية وأعراض معوية ومعدية مثل الإسهال، كل من هذه المظاهر المناعية الذاتية قد تستمر لأيام قليلة فقط أو قد تحدث على شكل موجات على مدى سنوات عديدة وقد يكون من الصعب معالجتها.

الخباثات (السرطان)

المرضى بـمتلازمة ويسكوت ألدريتش لديهم زيادة خطر الإصابة بالخباثات (السرطان) بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين بشكل عام تم تقدير أن 15-20 ٪ من المرضى يحدث لديهم سرطانات أو خباثات في نهاية المطاف،السرطان الأشيع هي اللمفوما واللوكيميا التي تتطور من الخلايا اللمفاوية البائية، وتشكل مع اللمفوما من نوع لاهودجكن معظم الحالات.
الخباثات قد تحدث عند الأطفال الصغار ولكنها أكثر شيوعاً بازدياد عمر المرضى.

الأشكال الأخف من المرض:

تختلف التظاهرات السريرية لـمتلازمة ويسكوت ألدريتش من مريض لآخر، بعض المرضى لديهم التظاهرات السريرية الثلاث كلها شاملة لنقص الصفيحات، عوز المناعة والأكزيما، بينما آخرين لديهم فقط انخفاض تعداد الصفيحات والنزوف. مبدئياً الاضطراب الأخير يسمى نقص الصفيحات المرتبط بالكروموسوم X (XLT).منذ تم التعرف على الجين المسبب للـمتلازمة ويسكوت ألدريتش أصبح واضحا أن الاضطرابين يسببهما طفرات في نفس الجين. المرضى ليس لديهم عوز مناعة هام لكن لديهم خطر زائد للإصابة بالخباثات بالرغم من أن ارتفاع الخطر ليس كارتفاع الخطر في ويسكوت ألدريتش. اضطراب آخر نادر جداً مترافق مع طفرة نقص الكريات المعتدلة هو نقص المعتدلات المرتبط بالكروموسوم X المسمى بـ XNL.

تشخيص متلازمة ويسكوت ألدريتش

يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار تشخيص ويسكوت ألدريتش عند أي ولد ذكر لديه نزوف غير اعتيادية وكدمات ونقص صفيحات منذ الولادة أو يبدأ مبكرًا من العمر وصفيحات صغيرة. الصفيحات المميزة للمرض هي صفيحات صغيرة الحجم وقليلة العدد، وهذين الاضطرابين يتواجدان في كل الحالات تقريباً. حتى في دم الحبل السري عند الولدان أبسط وأسرع اختبار لتقرير إذا كان المريض لديه ويسكوت ألدريتش هو طلب تعداد الصفيحات وقياس حجم الصفيحات بدقة.

تبدأ المشاكل المناعية نموذجيا بالتظاهر عند الأطفال الدارجين الذين يحبون (حوالي عمر 10 شهور) أو الأطفال الأكبر عندما يبدأ المرضى بالإصابة بأخماج متكررة، تقييم الجهاز المناعي يبدي أن المرضى غير قادرين على القيام باستجابة ضدية جديدة لأنواع معينة من اللقاحات خاصة تلك التي تحوي عديد السكريد أو السكريات المعقدة مثل اللقاح ضد المكورات العقدية الرئوية (Pneumovax).

مع وجود خلل في اختبار وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية، ترتفع مستويات الجلوبيولين المناعي من نوع ي. التشخيص المؤكد للمرض يمكن وضعه بدراسة تسلسل جين ويسكوت ألدريتش لتحديد الطفرة وبواسطة دراسة خلايا دم المريض لتقرير فيما إذا كان بروتين ويسكوت ألدريتش يتم إنتاجة بمستويات طبيعية،

هذه الاختبارات تتم في المختبرات المتخصصة وتتطلب الدم أو أنسجة أخرى.

وراثة متلازمة ويسكوت الدريتش:

إن المتلازمة تنجم عن طفرات أو تعديلات في جين متلازمة ويسكوت ألدريتش والتي تنتج بروتين متلازمة ويسكوت ألدريتش. تتوضع جينة المتلازمة على الذراع القصير للصبغي الجنسي x وبالتالي المرض يورث بصفة مرتبطة بالكروموسوم x متنحية، يرجى مراجعة فصل الوراثة في هذا الكتاب.

هذا يعني أن الأولاد الذكور يتطور لديهم المرض لكن أمهاتهم أو أخواتهم الإناث الذين قد يحملون نسخة واحدة من جين المرض ليس لديهن أعراض المرض. بسبب الوراثة المرتبطة بـ x المتنحية فإن الأولاد الذكور المصابون بمتلازمة ويسكوت الدريتش لديهم أخوة ذكور أو أخوال ذكور مصابين بالمرض. أيضًا يقدر إن ثلث المرضى المشخصين حديثاً ليس لديهم قصة عائلية وكبديل يصابون بالمرض بسبب طفرات جينية جديدة تحدث في وقت اخصاب البويضة. التحديد الدقيق للجين عند المرضى يمكنه مساعدة أخصائي المناعة للتنبؤ بدرجة شدة الأعراض التي قد تحدث. بشكل عام إذا كانت الطفرة شديدة وتتدخل بشكل كامل تقريباً في قدرة الجين على إنتاج بروتين المرض فإن المريض لديه الشكل الكلاسيكي الأكثر شدة من المرض، على العكس إذا كان هناك بعض الإنتاج للبروتين فهذا قد ينجم عنه شكل أخف من المرض.

التعرف على الطفرة التي تسبب متلازمة ويسكوت ألدريتش في عائلة معينة لا يسمح فقط بوضع تشخيص المرض عند شخص معين لكن أيضًا يجعل من الممكن التعرف إلى الإناث في الأسرة اللاتي يحملن نسخة من طفرة الجين، وكما تساعد لإجراء تشخيص قبل الولادة لأي جنين ذكر وذلك باستخدام الخلايا التي يحصل عليها من خزعة الزغابات المشيمية أو بزل السائل الأمنيوسي و بفحص فيها الحمض النووي الريبي DNA.

معالجة متلازمة ويسكوت الدريتش

اللقاحات:
لأن وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية والبائية غير سوية، يجب أن لا يعطى هؤلاء المرضى لقاحات تحوي فيروسات حية بسبب وجود احتمال أن تسبب سلسلة الفيروسات الموجودة في اللقاح المرض الفيروسي التي حقنت للحماية منه.

تحدث اختلاطات خمج جدري الماء (الحماق) أحيانا ويمكن منعها بالمعالجة المبكرة ويليها إعطاء دواء مضاد فيروسي مع الجرعة العالية من الجلوبيولين المناعي أو الجلوبيولين النوعي المضاد لفيروس جدري الماء وداء المنطقة (VZIG). اللقاحات الأخرى ذات المحتوى غير الحي يمكن إعطاؤها بأمان للمرضى المصابين متلازمة ويسكوت ألدريتش لكنها قد لا تشكل مستويات وقائية من الأضداد (الأجسام المضادة).

الأخماج:
بما أن المرضى تكون لديهم الاستجابة بالأجسام الضدية ناقصة وغير طبيعية للقاحات والكائنات الحية الدقيقة الغازية، فإن معظمها تعالج وقائيا بتسريب الجلوبيولين المناعي لمنع الأخماج.

بسبب الميل للنزف في المرضى معظمهم الأطباء يصفون المعالجة بالجلوبيولين المناعي الوريدي بدلا من حقن الجلوبيولين المناعي تحت الجلد بسبب الخوف من أن تسبب الحقن تحت الجلد نزفا.

المرضى الذين خضعوا لاستئصال الطحال هم عرضة بشكل خاص لأخماج السبيل الدموي الجرثومية الشديدة السريعة، بالتالي المعالجة بالجلوبيولين المناعي البديل مشاركة مع المضادات الحيوية الوقائية هام بشكل خاص عند هؤلاء الأشخاص. عندما يكون هناك أعراض الإصابة بالخمج فمن الضروري عندها البحث الواسع عن أخماج جرثومية، فيروسية، فطرية لتحديد المعالجة بالمضاد الحيوي الأكثر كفاءة.

مشاكل النزف
لاتستخدم نقل الصفيحات بشكل وقائي في مرضى ويسكوت الدريش كمحاولة لمنع نوبات النزف. قد تعطى الصفيحات في حالات النزيف الفعال أو الإذيات وذلك بهدف المحافظة على استقرار حالة المريض ومنع تلف الاعضاء، على سبيل المثال إذا لم يمكن إيقاف النزيف الشديد بالأساليب المعتادة عندها سيتطلب نقل الصفيحات.

النزيف داخل الدماغ عادة ما يتطلب نقل فوري للصفيحات كمحاولة لإيقاف النزيف بسبب زيادة فقد الدم، فمن الشائع حدوث فقر دم بعوز الحديد بين مرضى ويسكوت الدريش وعندها يكون إعطاء الحديد عادة ضرورية.

إن الطحال هو عضو يتواجد في البطن ويعمل كفلتر منقي ومصفاة للدم، إن الصفيحات غير السوية أو الصفيحات التي يغطيها أضداد ذاتية تحتجز عادة بواسطة الطحال ليقوم الطحال بإتلافها، هذا العمل قد يصبح مشكلة هامة عند هؤلاء المرضى، تم إجراء استئصال الطحال جراحيا عند هؤلاء المرضى كمحاولة لتصحيح نقص الصفيحات وقد قام بتحسين تعداد الصفيحات في العديد من الحالات، ومن الجدير بالذكر أن الجلوبيولين المناعي بجرعة عالية ذو قدرة على تحسين عدد الصفيحات.بما أن الطحال يفلتر أيضًا الجراثيم من مجرى الدم فإن استئصال الطحال يزيد من أهمية واستعداد المرضى للإصابات بأخماج الدم والتهاب السحايا المحدثة بالبكتيريا ذات المحفظة مثل المكورات العقدية الرئوية والمستدمية النزلية وغيرها.

هذه الأخماج قد تصبح قاتلة بسرعة في غياب الطحال ولذلك يتحتم أن يعطي المرضى مضادات حيوية (أنتي بيوتكس) وقائية بشكل منتظم والمعالجة بالجلوبيولين المناعي لبقية حياتهم.

إن استئصال الطحال لا يشفي من المظاهر الأخرى للمرض ويجب استخدامه فقط للسيطرة على نقص الصفيحات الشديد.

إكزيما

قد تكون الأكزيما شديدة ومعندة تتطلب عناية مستمرة. إذا كان هناك تحسس غذائي معروف من الأطعمة أو أغذية معينة تجعل الأكزيما أشد سوءاً فيجب محاولة إزالة هذه الأطعمة من الحمية.الاستحمام المفرط قد يجعل الجلد جافا أكثر ويجعل الأكزيما أسوأ .أن تطبيق كريم مرطب جيد بعد الاستحمام وعدة مرات يومياً في مكان الجلد الجاف والأكزيما يحدث تغيرا واضحا .يجب تجنب اللوشيون التي تحوى الكحول، يمكن تطبيق مراهم السيتروئيدات للسيطرة على الالتهاب في المناطق المصابة بشكل عام، لكن الاستخدام المديد لها قد يرقق الجلد، لذلك يجب استخدامها بشكل متقطع، يعني على شكل نوبات، يجب عدم استخدام المراهم السيتروئيدية المفلورة القوية على الوجه بسبب خطر ترقق الجلد.

داء المناعة الذاتية:

اختلاطات المناعة الذاتية قد تتطلب معالجة بالأدوية التي تثبط الجهاز المناعي للمريض أكثر، الستيروئيدات الجهازية (مثل البردنيزولون) عادة ما يكون أول دواء مثبط للمناعة يستعمل لمعالجة داء المناعة الذاتية وعادة ما يكون مساعداً للمريض. بما أن الإستخدام المديد لجرعة عالية من الستيروئيد يترافق مع آثار جانبية عديدة غير مرغوب فيها فإن الجرعة يجب تخفيضها إلى أقل مستوى ممكن للسيطره على الاعراض. المعالجة بالجلوبيولين المناعي بجرعة عالية قد يكون أيضًا مفيداً في معالجة داء المناعة الذاتية في بعض الحالات.

زرع الخلية الجذعية/نقي العظام

حتى الفترة الحالية فالشفاء الدائم يتم عبر زرع الخلايا الجذعية من نقي العظام أو الدم المحيطي أو من الحبل السري (يرجى مراجعة فصل العلاج بالجلوبيولين المناعي لعوز الأضداد والعلاج بزراعة النقي أو نخاع العظم والعلاج الجيني) والعلاج الجيني له دور كذلك.

بالرغم من وجود عوز المناعة فإن المرضى بـويسكوت الدريتش لديهم بعض المتبقي من وظيفه الخلايا اللمفاوية التائية والخلايا القاتلة بطبيعتها، وهذا يؤدي إلى وجود أهبة كامنة لدى المريض برفض الخلايا المزروعة من المتبرع، لمنع حدوث ذلك يجب أن يخضع المريض للمعالجة بالأدوية الكيماوية أو تشعيع كامل الجسم لتدمير الخلايا المناعية للمريض قبل أن يتم زرع الخلايا الجذعية، هناك أربع أنماط من المانحين المعطين النخاع ونقي العظام لأي زرع:

المعطي أخ أو أخت مطابق في مستضدات الكريات البيضاء(الـ HLA)، معطي غير قريب مطابق، معطي نصف مطابق (عادة أحد الوالدين)، معطي من دم الحبل السري.

بشكل عام تنقص مخاطر رفض الزراعة وداء الطعم ضد المضيف كلما كان تطابق أنماط مستضدات الكريات البيضاء أقرب بين المعطي والمتلقي، في ويسكوت الدريتش الناتج النهائي باستخدام نقي العظام من معطي أخ أو أخت مطابق في مستضدات الكريات البيضاء البشرية ممتاز مع نسبة نجاح عامة(شفاء) تصل إلى 95% في معظم المراكز. مع تحسن نظم العلاج الكيماوي ما قبل الزراعة والعناية الدائمة أصبح الناتج النهائي باستخدام خلايا من متبرع غير قريب متطابق مستضد الكريات البيضاء البشرية مقارب من تلك المأخوذة من متبرع قريب أخ أو أخت مطابق. الزرع باستخدام خلايا جذعية من دم الحبل السري مع تطابق تام أو جزئي أيضًا كان ناجحاً إلى حد ما، على العكس فالزرع بخلايا من متبرع نصف مطابق ناجحة في حوالي 50% من الحالات، بعد الزراعة يبقى معظم المرضى على أدوية مثبطة للمناعة لمدة من الوقت لأجل إنقاص خطر داء الطعم ضد المضيف (GVHD).

المعالجة بالجينات

المعالجة بالجينات هو مقاربة يتم بها إعطاء نسخة طبيعية من جين الـويسكوت الدريتش إلى داخل خلايا نقي العظام للمريض باستخدام فيروس، وبالتالي تصبح خلايا الدم القادمة من نقي العظام قادرة على إنتاج بروتين ويسكوت الدريتش. بما أن العلاج الجيني هو تعديل لخلايا المريض نفسه ثم حقنها في نقي العظام لذا لا يوجد حدوث داء الطعم ضد المضيف التي قد تحدث بعد زرع نقي العظام، الخطر الأكبر من المعالجة الجينية هو أن الفيروس قد يدخل نسخة من الحمض النووي الريبي DNA الخاص به إلى داخل كروموسومات المريض ويسبب إنتاج غير سوي لبروتين واحد

أو أكثر وهذا قد يسبب السرطان، حديثاً استخدمت المعالجة بالجينات بنجاح لمعالجة عدد قليل من المرضى بويسكوت الدريتش مما عالج مشاكلهم في النزف وعوز المناعة. لسوء الحظ على الأقل مريض واحد تطور لديه لوكيميا بسبب أن الفيروس المعالج للجين أدخل الحمض النووي DNA الخاص به في موقع حساس من كروموسومات المريض، تقوم الدراسات حاليا على اختبار فيروسات جديدة أكثر سلامة، ولتطور طرائق معالجة جينية غير فيروسية النجاح البدئي للمعالجة بالجين في ويسكوت الدريتش مشجعة جدا لكن عدد من المشاكل تحتاج للحلول قبل أن تصبح قابلة للتطبيق بشكل واسع.

التوقعات للمريض بـ WAS

قبل ثلاثين سنة كان يعتبر الويسكوت الدريتش قاتلاً مع توقعات بالحياة لسنتين أو ثلاث فقط.بالرغم من أن المرض يبقى داء خطر مع اختلاطات خمجية ونزيف مهددين للحياة، فإنه بالتحسن في الجلوبيولينات المناعية المعطاة للمرضى أو المضادات الحيوية (الآنتي بيوتكس) والعناية داعمة كلها حسنت من نوعية الحياة وأطال من مدة بقاء المريض، بالإضافة إلى التحسينات في بروتوكولات زرع نقي العظام وتطور أدوية اضافية لمعالجة الاختلاطات الخمجية والخبرة كلها حسنت في النتاج الكلي لزرع نقي العظام. في الحقيقة المتابعة الدقيقة للمرضى لمدة أكثر من 30 سنة بعد زرع نقي العظام أظهرت أن هذه المعالجة شافية. النجاح الحديث للمعالجة بالجينات في هذا المرض واعد. لأنها قد تصبح المعالجة المنتخبة لهذا المرض في المستقبل وذلك إذا تم منع الأثار الجانبية الحادثة في بعض المرضى.

الفصل (11)

متلازمات فرط الجلوبيولين المناعي (م) و تسمى متلازمات فرط (IgM) متلازمة (HIGM)

Hyper IgM Syndrome

إن المرضى بمتلازمة فرط الجلوبيولين المناعي من هم عرضة لأخماج شديدة ومتكررة، وفي بعض أنواع المتلازمة تحدث أخماج انتهازية أي الأخماج التي لا تصيب ذوي المناعة الطبيعية ويلاحظ أيضًا زيادة خطر الإصابة بالسرطان. يتميز المرضى بانخفاض مستوى الجلوبيولين المناعي ج في الدم ومستوى طبيعي أو مرتفع من الجلوبيولين المناعي م عدد من العيوب الجينية المختلفة يمكنها التسبب في متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي م، أكثر الأنماط شيوعاً هو الموروث بصفة مرتبطة بالكروموسوم X غالبية الأشكال الأخرى تورث بصفة جسدية متنحية، وهكذا فإنها يمكن أن تصيب الجنسين الذكور والإناث.

تعريف متلازمات فرط الجلوبيولين المناعي م

المرضى المصابون بمتلازمة فرط الجلوبيولين المناعي م ليس لديهم القدرة على التحول من إنتاج الأضداد من نمط الجلوبيولين المناعي م إلى أضداد من نمط الجلوبيولين المناعي ج أو آ أو ي وبالتالي المرضى بهذا المرض لديهم مستويات منخفضة من الجلوبيولين المناعي ج و آ لكن مستوى طبيعي أو مرتفع من الجلوبيولين المناعي م في دمائهم.

هذه الأنواع المختلفة من الأضداد تشكل وظائف مختلفة وكلها مهمة لمقاتلة الأخماج. بشكل طبيعي، يمكن للخلايا اللمفاوية البائية ان تنتج أضداد الجلوبيولين المناعي م لكنها تحتاج للمساعدة من الخلايا اللمفاوية التائية حتى تتمكن من التحول من الجلوبيولين المناعي م إلى ي،آ، ج تنتج متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي م من عيوب جينية مختلفة كلها تصيب هذا التفاعل بين الخلايا اللمفاوية البائية والتائية. اشيع شكل للمتلازمة تنتج عن عيب أو نقص في البروتين الموجود على سطح الخلايا اللمفاوية التائية المفعلة، البروتين المصاب يسمى «المركب الرابط لـ CD40 أو CD40ligand لأنها ترتبط ببروتين على الخلايا اللمفاوية البائية يسمى بـ CD40، المركب الرابط للـ CD40 يصنعه جين موجود على الكروموسوم الجنسي X. هكذا فإن عوز المناعة الأولية هذا يورث كصفة متنحية مرتبطة بالكروموسوم X. وكنتيجة لعوز المركب الرابط للـ CD40 تصبح الخلايا اللمفاوية التائية عند المرضى المصابين بفرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X (XHIGM) غير قادرة على إصدار أمر للخلايا اللمفاوية البائية بأن تتحول من إنتاج الجلوبيولين المناعي م إلى إنتاج الجلوبيولينات المناعيه: ي، آ، ج. إن المركب الرابط للـ CD40 هام للوظائف الأخرى التي تقوم بها الخلايا اللمفاوية التائية بالتالي المرضى المصابون بمتلازمة فرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X لديهم خلل في المناعة الخلوية، وبالتالي هم مؤهلين لكل أنواع الأخماج خاصة الأخماج الانتهازية وبعض أنواع السرطان. الأنواع الأخرى لمتلازمة HIGM فرط الجلوبيولين المناعي بصفة جسدية متنحية ولوحظت عند كلا من الأولاد الذكور والإناث. (راجع فصل الوراثة). إحدى هذه الأنواع تنجم عن خلل في CD40 وهو مماثل سريرياً لفرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X (المرض الذي فيه خلل المركب الرابط للـ CD40) الأنواع الأخرى الجسدية المتنحية لمتلازمة فرط الجلوبيولين المناعي م تنتج عن خلل في الجينات المشاركة في مسار إشارات الـ CD40 واختصاراتها (UNG، AID). وظيفة هذه الجينات محددة فقط بتحويل الأضداد من م إلى ي، آ، ج وبالتالي فإن الوظائف الأخرى للخلايا اللمفاوية التائية للمركب الرابط للـ CD40 غير مصابة ومحافظ عليها، وهؤلاء المرضى هم أقل عرضة للإصابة بالأخماج الانتهازية أوالسرطان. أخيراً خلل في جين آخر مرتبط بالكروموسوم X وهو نيمو NEMO الضروري لتفعيل جزئ الإشارات المسمى NF-KB، تم تحديدها كشكل من أشكال فرط الجلوبيولين المناعي م المترافقة بحالة جلدية تسمى بخلل تنسج الأديم الظاهر هؤلاء المرضى لديهم عوز مناعة مع شعر متناثر (خفة أشعار) وأسنان مخروطية مع اضطرابات أخرى. يتفعّل NF-KB بواسطة CD40 وهو ضروري لمسار الإشارات الخلوية وينتج عنها تحول الأضداد من IgM إلى غيرها. يتفعّل الـ NF-KB بطرق إشارات أخرى وهي هامة لمقاتلة الأخماج، ولهذا فإن هؤلاء الأولاد الذكور المصابين لديهم استعداد لأخماج خطيرة مختلفة.

الظاهرة السريرية لمتلازمات فرط الجلوبيولين المناعي م

معظم المرضى يطورون أعراض سريرية خلال السنة الأولى أوالثانية من العمر، أشيع مشكلة في كل أنواع المتلازمة هو زيادة الأهبة والإستعداد للخمج وتشمل تكرر أخماج السبيل التنفسي العلوي والسفلي، أشيع العوامل الخمجية الهامة هي الجراثيم ولكن الأمراض الفيروسية هي أكثر تواترا وشدة مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين. عند المرضى بفرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X وفرط الجلوبيولين المناعي م الجسدي المتنحي بسبب خلل في CD40، يمكن أيضًا لمتعضيات أخرى مختلفة أن تسبب أخماج خطيرة، مثال: ذات الرئة بالمتكيسة الرئوية الكارينيه جيروفيسي PJP Pneumonia cystic Jiroveci pneumonia وهو خمج انتهازي شائع نسبياً خلال السنة الأولى من الحياة، ووجودها قد يكون الدليل الأول على أن الطفل مصاب بمتلازمة فرط الجلوبيولين المناعي م. يمكن للفيروسات مثل الحمى المضخمة للخلايا CMV والفطريات مثل المستخفية CryptoCocus يمكنها أن تسبب أخماج رئوية. المشاكل المعوية المعدية، أشيعها الإسهال وسوء الإمتصاص وهذه تحدث بشكل شائع أيضًا عند فرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X وعند فرط الجلوبيولين المناعي م بـ CD40 المتنحي. إحدى

الكائنات الحية الدقيقة المهمة المسببة لأمراض معوية معدية في فرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X هو خفية الأبواغ Cryptosporidium إن الخمج بخفية الأبواغ قد يسبب التهاب الأقنية الصفراوية التصلبي في الكبد وهو مرض شديد وقاتل عادة. تقريباً نصف المرضى بـ فرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X أو عوز CD 40 يتطور لديهم نقص العدلات (التعداد المنخفض لخلايا كريات الدم البيضاء الحبيبية) إما بشكل عابر أو مستمر، إن سبب نقص العدلات مجهول بالرغم من أن معظم المرضى يستجيبون للمعالجة بالعامل المحرض لمستعمرات خلايا الكريات البيضاء المعتدلة G-CSF، يترافق نقص العدلات الشديد مع تقرحات فموية، التهاب وتقرحات المستقيم وأخماج الجلد.

اضطرابات المناعة الذاتية قد تحدث أيضًا عند مرضى متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X وخلل CD40، تظاهراتها قد تشمل التهاب مفاصل مزمن،إنخفاض تعداد الصفيحات فقر دم انحلالي، نقص نشاط الدرق (قصور الغده الدرقية) والمرض الكلوي. أخيراً خطر السرطان، خاصة سرطان الكبد يزداد عند مرضى فرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X وعوز CD40، القليل من مرضى متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي م تطور لديهم السرطان الغدي العصبي المترقي بسرعة "rapidly progressing neuroendcrine carcinoma". يشاهد تضخم الغدد اللمفاوية والطحال كثيراً عند مرضى النمط الجسدي المتنحي من متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي م الناجم عن خلل في AID،UNG. وكنتيجة لذلك نجد لدى المرضى عادة ضخامة لوزات ونواميات قد تسبب الشخير وانقطاع النفس الإنسدادي المؤقت أثناء النوم.

تشخيص متلازمات فرط الجلوبيولين المناعي م

يجب التفكير في فرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X عند كل ولد ذكر يحدث لديه أخماج تنفسية متكررة شديدة أو خمج إنتهازي والذي يكون لديه غياب أو إنخفاض مستوى الجلوبيولين المناعي ج وفيه مستوى الجلوبيولين المناعي م طبيعي أو مرتفع. فشل التعبير عن المركب الرابط لـ CD40 على الخلايا التائية المفعلة هي موجودة مخبرية مميزة، لكن هناك بعض المرضى لديهم أشكال أخرى من عوز المناعة وقد يكون لديهم انخفاض واضح في التعبير عن المركب الرابط للـ CD40 بينما تكون جينةالمركب الرابط للـ CD40 طبيعية، هؤلاء المرضى ليس لديهم فرط الجلوبيولين المناعي م.

إن التشخيص الدقيق لمتلازمة فرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X يعتمد على التعرف على الطفرة في جينة المركب الرابط للـ CD40، هذا التحليل للـDNA يمكن إجراؤه في مختبرات خاصة. يمكن أن يشك في الشكل الجسدي المتنحي لـفرط الجلوبيولين المناعي م إذا كان لدى المريض علامات وصفية لـ فرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X لكن إما أنها أنثى أو أنه ذكر ولديه جينة المركب الرابط للـ CD40 طبيعية مع التعبير الطبيعي عنها على الخلايا اللمفاوية التائية المفعلة. يمكن أن يشك بـ NEMO عند المريض الذي لديه خصائص خلل تنسج الاديم الظاهر مثل (خفة أشعار وأسنان مخروطية) وأخماج متكررة ومستوى الجلوبيولين المناعي م طبيعية أو مرتفعة وانخفاض الجلوبيولينات المناعية ج ، ا، ي بالإضافة للتعبير الطبيعي للمركب الرابط لـ CD40 على الخلايا اللمفاوية التائية. يمكن اثبات تشخيص الأشكال المختلفة من فرط الجلوبيولين المناعي م الموروثة بشكل جسدي متنحي بتحليل الطفرة على الجينات المعروف أنها تسبب هذه الإضطرابات.

وراثة متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي م

إن فرط الجلوبيولين المناعي م المرتبط بالصبغي X ونيمو NEMO مع عوز مناعة ، تورث بصفة مرتبطة بالكروموسوم X متنحيه ويصاب الأولاد الذكور فقط. بما ان الأشكال الموروثة بصفة جسدية متنحية من فرط الجلوبيولين المناعي م تتطلب أن يكون الجين على كلا الكروموسومين مصاباً فإن حدوث المرض يكون أقل تواتراً من الحالات المرتبطة بالكروموسوم X. يزداد إحتمال وجود النمط الجسدي المتنحي عند وجود قرابة عائلية بين الوالدين قبل الزواج. وإذا عُرفت الطفرة بدقة في الجين المصاب في عائلة معينة أصبح من الممكن إجراء التشخيص للوالدين أو إختبار أعضاء العائلة لنرى إن كانوا حاملين للطفرة. التشخيص الباكر لأي من متلازمات فرط الجلوبيولين المناعي م سيسمح ببدء المعالجة قبل تطور نتائج طويلة الأمد من الأخماج الخطيرة.

معالجة متلازمات فرط الجلوبيولين المناعي (م)

بما أن المرضى بكل أنواع متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (م) لديهم عوز الجلوبيولين المناعي (ج) شديد، فإنهم يتطلبون معالجة بالجلوبيولينات المناعية (راجع فصل العلاج بالجلوبيولين المناعي)، يحل الجلوبيولين المناعي محل الجلوبيولين المناعي ج المفقود وعاده ينجم عن العلاج تراجع مستوى الجلوبيولين المناعي (م) في المصل إلى مستوى طبيعي أو منخفض. بما أن المرضى بفرط الجلوبيولين المناعي (م) المرتبط بالصبغي X أو عوز CD40 لديهم أهبة للإصابة بذات الرئة بالمتكيسة الرئوية الكارينيه جيروفيسي PJP فيجب وضعهم على معالجة وقائية بالتري ميثوبريم سلفا ميثوكسا زول ((Bactrim، Septa فور وضع التشخيص، إذا كان لدى المريض تحسس على أدوية السلفا، فهناك أدوية أخرى متوفرة للوقاية من PJP. نقص العدلات قد يتحسن خلال إعطاء الجلوبيولين المناعي، المرضى الذين لديهم نقص عدلات ثابت ومستمر قد يحتاجون للمعالجة بالعامل المحرض لمستعمرة الخلايا الحبيبة المعتدلة (GCSF) خاصة إذا كان لديهم أخماج أو تقرحات فموية أو مضاعفات أخرى ناجمه عن نقص الكريات البيض المعتدله الحبيبية (العدلات)، يجب التنويه إلى أن المعالجة بالـ G-CSF ضرورية فقط لمرضى مختارين ولايوصى المعالجة طويلة الامد .المرضى بفرط الجلوبيولين المناعي (م) المرتبط بالصبغي X أو عوز CD40 يجب أن لايعطو لقاحات فيروسية حية، و ذلك لأن هناك احتمال بعيد أن السلالة الفيروسية الموجودة في اللقاح قد تسبب مرضا. يجب إستخدام المياه المعبأة والمحفوظة في الزجاجات لتجنب التعرض للطفيلي خفية الأبواغ المذكور سابقاً.

المرضى بـ بفرط الجلوبيولين المناعي (م) المرتبط بالصبغي X أو عوز CD40 لديهم خلل في وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية بالإضافه لعوز في تشكيل الأضداد المناعية والمعالجة بإعطاء الجلوبيولين المناعي قد لاتحمي هؤلاء المرضى ضد الأخماج بشكل كامل، إن زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم من دم الحبل السري أو من نقي العظام أجريت بنجاح عند الكثير من المرضى (راجع فصل المعالجات بزرع النخاع والعلاج الجيني). في حين يتوقع شفاء دائم بعد زرع الخلايا الجذعية، فإنه يبقى الإنذار طويل الأمد لهؤلاء المرضى مجهولاً حتى الآن.

بما أن المرضى بفرط الجلوبيولين المناعي (م) الجسدي المتنحي ينجم عن طفرات جينيه في AID،UNG فهؤلاء المرضى لديهم خلل في إنتاج الأضداد بدون خلل في وظيفة الخلايا التائية ولايوصى بزرع الخلايا الجذعية لهم.

التوقعات للمرضى بمتلازمات فرط الجلوبيولين المناعي (م)

أدى اختلاف الأشكال الجينية الوراثية إلى وجود اختلافات في شدة المرض من اضطراب وراثي لآخر. فالمجموعة من هؤلاء المصابين بخلل يصيب أساسا تحول فئة الأضداد من الجلوبيولين المناعي (م) إلى غيرها فقط، يمكن معالجتها بشكل فعال بواسطة إعطاء وتعويض الجلوبيولين المناعي ويمكنهم العيش لمدة طويلة وحياة منتجة، أما المرض المترافق مع خلل تفعيل الخلايا التائية، فهذا فيه نقص مناعه أكثر أهمية وقد يتعرض المرضى لمشاكل إضافية تشمل الأهبة والإستعداد للأنواع الأكثر خطورة من الأخماج بالإضافه لتطور إضطراب مناعي ذاتي والسرطان كتحدي إضافي. إن زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم مشجعة لأولئك الذين لديهم مرض أكثر شدة والدراسات لتقييم النتيجة طويلة الأمد للزراعة في هذه الحالات جارية.

الفصل (12)

رنح توسع الشعريات

Ataxia-Telangiectasia

رنح توسع الشعريات مرض وراثي يصيب أجهزة متعددة ومنها الجهاز المناعي، والمرضى لديهم رنح يزداد سوءًا بتقدم العمر ولديهم أوعية دموية شعرية متوسعة (توسع شعريات) على بياض العينين وفي مناطق الجلد المعرضة للشمس، وعوز المناعة يصيب كلاً من المناعة الخليطة بالأجسام المضادة (خلايا لمفاوية بائية) والمناعة الخلوية (خلايا لمفاوية تائية) ونسبة خطورة عالية لحدوث السرطان، ولا توجد كل أعراض المرض عند كل الأشخاص المصابين وشدة كل عرض تختلف بشكل كبير من شخص لآخر على سبيل المثال بعض المرضى قد يكون لديهم عوز مناعي خلطي شديد يمنعهم من صنع الأجسام المضادة ويحتاجون للمعالجة بالجلوبيولين المناعي، وهناك مرضى آخرون قادرون على صنع استجابات كاملة بالأجسام المضادة للقاحات والأخماج بدون دليل على وجود عوز مناعة.

الأعراض السريرية لرنح توسع الشعريات

الرنح هو أول الأعراض ظهورًا، والأطفال المصابون لديهم تأخر في المشي وعندما يمشون فإنهم يترنحون ويتمايلون ويتأرجحون وهم عادة غير ثابتين عند الجلوس بدون دعم أو عندما يحاولون الوقوف في مكان واحد كما هو المشاهد عند الوقوف في الحمام لتسريح الشعر ولفرش وتنظيف الأسنان.

الرنح سببه اضطرابات في المخيخ وهو جزء من الدماغ يسيطر على التوازن والحركة في الأطفال بعمر 10 أشهر وأكبر.

يعتقد غالبية المحيطين بهؤلاء الأطفال من الوالدين وغيرهم وجود اضطراب عصبي مثل الشلل الدماغي أو اضطراب حركي غير محدد، إن تشخيص رنح توسع الشعريات صعب عادة عندما يكون الرنح هو العرض الوحيد والظاهر، يسبب رنح توسع الشعريات انحدار مترقى للوظيفة العصبية الحركية، والتي قد تكون ظاهرة حتى عمر (4-5) سنوات، إنه التدهور الذي يدل عادة على التشخيص الصحيح لأن التدهور العصبي لا يحدث عند الأشخاص المصابين بشلل دماغي. بازدياد العمر يطور الأطفال المصابون اضطرابات في حركات العينين (تأخر لحركة العين، ارتجاج حركات العين وصعوبة في تناسق الرأس والعين عند متابعة الأجسام المتحركة أو عند متابعة سطرين من كتاب مطبوع) والسيطرة الحركية الدقيقة (الكتابة أو تغذية أنفسهم)، لديهم صعوبة في المشي أكثر وأكثر وعادة يحتاجون لاستخدام كرسي بعجلات لجزء من اليوم وذلك عند بلوغهم عمر (10-12) عامًا، يتطور لديهم رعاش قصدي (رجفان عند حركة اليد للوصول إلى شيء) وصعوبة في الكلام والبلع، بترقي الأعراض العصبية عند كل الأطفال فإن معدل الترقي والشدة النسبية لكل مشكلة عصبية تختلف بشكل كبير من شخص لآخر.

الأوعية الدموية المتوسعة والتي تشبه شكل أداة نزع الفلينة أو السدادة (توسع الشعريات) تتسبب في احتقان بياض العينين (احتقان الملتحمة) أو يشكل العين الحمراء وهذا يشبه التهاب ملتحمة العين أو التحسس العيني، ويحدث توسع الشعريات عند معظم مرضى رنح توسع الشعريات لكنه لا يحدث عند كل المرضى وتوجد بشكل نادر عند الرضع والأطفال الصغار جدًا، ويعد تأخر حدوث التوسع الشعري أحد الأسباب في تأخر التشخيص حتى عمر المدرسة، وقد يشاهد توسع الشعريات في مناطق الجسم المعرضة للشمس مثل الأذنين والعنق والأطراف.

المرضى لديهم تأهب زائد للأخماج، وهي أكثر شيوعًا في إصابتها للرئتين أو الجيوب، وقد يسببها الجراثيم والفيروسات، وجزء من التفسير لهذه الأخماج هو عوز المناعة، خاصة المرتبط بالمستويات المنخفضة للجلوبيولين المناعي ومشاكل صناعة الأجسام المضادة، حوالي ثلثي الأشخاص المصابين لديهم مستويات منخفضة أو فقد تام للجلوبيولين المناعي (آ)، والجسم المضاد الذي يحمينا من أخماج السطوح المخاطية (مثل داخل الخدين وبطانة المسالك الهوائية والآنف والأمعاء) وكثير من المرضى لديهم مشاكل في صناعة الأجسام المضادة كاستجابة للقاحات والأخماج.

هناك مشكلة خاصة في صناعة الجسم الضدي لجزيئات السكريات الكبيرة (عديد السكريد) الموجودة على السطح الخارجي لبعض الجراثيم التي هي سبب متكرر لالتهاب الجيوب، التهاب القصبات أو ذات الرئة، هذا النقص في الاستجابة المناعية بالأجسام المضادة قد يترافق مع مستويات منخفضة من الجلوبيولينات المناعية (م وآ وج) أو الفئات الفرعية للجلوبيولين المناعي (ج).

إن عوز المناعة في رنح توسع الشعريات يبقى ثابتًا بنفس المستوى عامة لكنه يسوء مع العمر في حوالى 15% من المرضى، والتقييم الشامل بواسطة إخصائي مناعة ضروري لكل مريض لديه رنح توسع الشعريات لتقرر إذا كان هناك عوز شديد في المناعة الخلطية (مناعة الأجسام المضادة) لدرجة تتطلب التعويض بالجلوبيولين المناعي أو معالجة أخرى، والاستطباب في إعطاء الجلوبيولين المناعي هو خلل صناعة الجسم الضدي استجابة لعدوى أو تطعيم وليس فقط المستوى المنخفض في واحد أو أكثر من فئات الجلوبيولين المناعي المذكورة سابقًا.

معظم المرضى لديهم أرقام منخفضة من الخلايا اللمفاوية التائية والبائية، وهو خلل يمكن قياسه بسهولة باختبار الدم، وقد تكون لديهم مشاكل الثآليل والخمج الجلدي الناجم عن المليساء المعدية لكنهم عادة لا يصابون بالأخماج الانتهازية، لكن إذا عولجوا بالسيتروئيدات (مثل البردنيزولون) بجرعات عالية أو لمدة طويلة أو إذا احتاجوا للمعالجة الكيميائية لمعالجة السرطان فقد يصبح تعداد الخلايا اللمفاوية التائية منخفض بشكل كاف لدرجة أن المرضى يصبحون مؤهبين للأخماج الانتهازية مثل ذات الرئة بالمتكيسة الرئوية.

وعوز المناعة ليس التفسير الوحيد لأخماج الرئة عند مريض رنح توسع الشعريات فالمشاكل مع البلع مثل عسر البلع قد تسبب الاستنشاق هذا يحدث عندما يدخل الطعام الصلب أو السوائل إلى داخل الطرق التنفسية الهوائية والرغامي وإلى داخل الرئتين بدلاً من دخولها المريء ثم إلى المعدة، والمرضى لديهم أيضًا سعال غير فعال وبالتالي لديهم صعوبة إخراج المواد المستنشقة والمخاط من السبل الهوائية، وأخماج الرئة المزمنة تتم إدارتها أحيانًا باستخدام مضادات حيوية وقائية (أنتي بيوتكس) ولبس سترات تنظيف الصدر عدة مرات في اليوم لتساعد على إخراج المخاط، وقد يُدخل أنبوب المعدة لإيصال السعرات الحرارية مباشرة إلى داخل المعدة لتوفير التغذية لإنقاص كمية الطعام والسوائل التي يجب تناولها عبر الفم.

مرضى رنح توسع الشعريات في خطر متزايد لتطوير كل أنواع السرطانات وخاصة سرطانات الجهاز المناعي (اللمفاوي واللوكيميا) يحدث السرطان في حوالي ربع المرضى المصابين، وقد تحدث في أي عمر ولا يمكن التنبؤ بها اعتمادًا على شدة عوز المناعة أو أي مظهر آخر للمرض.

تشخيص رنح توسع الشعريات

إن التشخيص يعتمد عادة على المظاهر السريرية الشائعة الرنح، توسع الشعريات، حركات العين، والكلام غير الطبيعي ويدعمها الاختبارات المخبرية، وعندما توجد كل من العلامات والأعراض السريرية (عادة عند الأطفال الأكبر وعند البالغين) فإن وضع التشخيص سهل نسبيًا، وعند الأطفال الصغار وضع التشخيص أصعب بكثير، والعرض الظاهر والوحيد هو الرنح عادة، لا يحدث توسع الشعريات عادة حتى عمر 5 سنوات وقد لا تحدث عند بعض المرضى أبدًا.

حركات العين غالبًا إن لم يكن دائمًا طبيعية عند المرضى الصغار. إن قصة أخماج السبيل التنفسي السفلي والعلوي قد يكون مفتاح آخر يدل على التشخيص.

أحد أهم الاختبارات المخبرية المستخدمة لتشخيص رنح توسع الشعريات هو قياس مستوى ألفا فيتو بروتين في الدم حيث تقريبا 95% من المرضى لديهم ارتفاع مستويات ألفا فيتو بروتين بعد عمر 18–24 شهر.

الاختبارات المخبرية الأخرى التي تؤكد التشخيص هي:

- ارتفاع مستوى بروتين الدم CA 251
- ازدياد موت الخلايا أو انكسار الصبغي بعد تعرض الخلايا الدموية لأشعة X في المختبر.
- غياب بروتين رنح توسع الشعريات على صفيحة إختبار اللطخة الغربية
- تسلسل الحمض النووى الريبي الشاذ (غير الطبيعي) وهذا يسمى طفرة في جينة رنح توسع الشعريات.

وراثة رنح توسع الشعريات

يورث رنح توسع الشعريات كاضطراب جسدي متنحي (راجع قسم الوراثة في هذا الكتاب) حيث يوجد الجين على الذراع الطويل للصبغي 11، ويسيطر هذا الجين على إنتاج بروتين (ATM)، وهو إنزيم أساسي يتداخل مع الاستجابات الخلوية لتلف الحمض النووي وأشكال أخرى من الشدة في كل خلية من خلايا الجسم.

على سبيل المثال إذا وجد كسر في بنية الطاق المزدوج للحمض النووي، يرسل البروتين إشارة للخلية لتتوقف عن النمو والانقسام مما يؤدي إلى توقف الدورة الخلوي، كما يرسل إشارة إلى أنظمة إصلاح الحمض النووي للخلية لكي

تبدأ بالعمل، إن تمييز الجين المسؤول عن رنح توسع الشعريات جعل كشف الأشخاص الحاملين للمرض والتشخيص قبل الولادة ممكنين، ولسوء الحظ اختبار المتتالية اللازم لتمييز الطفرة في الجين (ATM) باهظ الثمن ومتوفر في عدد قليل من المختبرات.

المعالجة العامة في رنح توسع الشعريات

لا يوجد شفاء لأي من المشاكل المترافقة مع رنح توسع الشعريات، والمعالجة داعمة ولكن يجب أن تكون استباقية، وهذا المرض له تشعبات كثيرة وأفضل مقاربة له تتم عبر ما يسمى المقاربة المجموعية عديدة الاختصاصات وتشمل المريض والعائلة والطبيب العام وأخصائي المناعة وطبيب مختص بأمراض الصدر والرئة واختصاصي بالأمراض العصبية وأخصائي تغذية ومعالج وظيفي بدني وأخصائي في الكلام جميعهم سيقدمون مساهمات مهمة لمشاكل خاصة قد يواجهها المريض، ومثال على فائدة المقاربة المجموعية هو قياس وإدارة مشاكل البلع كصعوبات البلع والرعاش، فقد تأخذ الوجبات فترة طويلة وتكون مجهدًة للغاية وقد تتداخل مع تناول المغذيات وقد يسبب الاستنشاق.

وبمجرد تميزها فالوضع المبكر لأنبوب فغر المعدة، (وهو أنبوب يعبر خلال جلد البطن مباشرة إلى المعدة) قد توفر تغذية مكملة تسمح بالنمو والقدرة على التحمل وتنقص خطر تلف الرئة بسبب الاستنشاق، ويجب تقييم ومعالجة كل الأخماج المشتبه بها، وجهود الوقاية من العدوى مهمة وضرورية، وهذا يشمل غسيل اليدين والتأكد من أن الأشخاص بتماس مع المريض ليس لديهم أخماج سبيل تنفسية حادة، وكل أفراد الأسرة يجب أن يتلقوا تلقيح ضد الأنفلونزا في كل فصل خريف.

مرضى رنح توسع الشعريات الذين لا يحتاجون للجلوبيولين المناعي يجب أن يتلقوا كل التمنيع المناسب للعمر بالإضافة إلى اللقاح السنوي للأنفلونزا ولقاح المكورات الرئوية (ذات الرئة) كل (5–10) سنوات، المشاكل التنفسية قد تكون خطيرة عند مرضى رنح توسع الشعريات، وعادة لديهم مشاكل في أخذ النفس العميق والسعال الفعال للتخلص من المخاط الموجود في الطرق الهوائية، وقد يستفيدون من المعالجة اليومية الفيزيائية للصدر واستخدام المعالجة بالصُدرة (قميص يساعد على القشع وتنظيف الصدر)، ويجب البدء ببرنامج منتظم للرعاية التنفسية قبل تطور مشاكل رئوية خطيرة غير قابلة للتراجع، وإذا تطور داء رئوي مزمن قد يستفيد المرضى من المضادات الحيوية الوقائية، الستيروئيدات القشرية كورتيزون بالاستنشاق لإنقاص التهاب السبيل الهوائي والمعالجة المكملة بالأكسجين.

المرضى الذين لديهم مشاكل استنشاق الطعام والسوائل يذهبان إلى الرغامي ثم إلى الرئتين قد يتحسنون بإزالة السوائل الخفيفة من الحمية، وأحيانًا من الأسلم ايصال الطعام والسوائل مباشرة إلى داخل المعدة باستخدام أنبوب المعدة بدلاً من بلعها.

يجب أن تكون أشعة إكس التشخيصية محددة الاستخدام في هؤلاء المرضى لأن رنح توسع الشعريات هو اضطراب في كسر الصبغي وهناك الخطر الافتراضي بأن أشعة إكس قد تسبب تلف الصبغي، وبشكل عام يمكن استخدام أشعة إكس فقط إذا كانت نتائجها ستؤثر على المعالجة والتدبير ولا يمكن الحصول على المعلومات بأي طريقه أخرى.

يجب أن يكون الأطفال المصابون قادرين على الذهاب للمدرسة لكن معظمهم سيحتاجون مساعدة طوال الوقت للمساهمة في فعاليات المعيشة اليومية، وتحدث صعوبات تعليمية أكاديمية في المدرسة، فبسبب الإعاقة المتطورة في حركات العين تحدث صعوبة القراءة، أما تأخر بدء الكلام والقدرة المعيبة على الكتابة أو استخدام الكمبيوتر فتحد من قدرة المرضى على إظهار ما تعلموه، وبما أن الوظيفة المعرفية والسمع ليست متأذية فمن المفيد عادة إعطائهم كتب بعمر مبكر لتنمية تطور مهارات الاستماع لديهم والتي ستصبح هامة بشكل متزايد بتطور المشاكل البصرية، والكمبيوتر قد يكون مفيد بشكل هام بسبب إمكانية تكييفه لحاجيات خاصة لأشخاص لديهم مشاكل بالعين وتنسيق اليد، وتقديم المشورة للمريض والأسرة مفيدة دائمًا.

المعالجة الخاصة برنح توسع الشعريات

لا يوجد شفاء لـرنح توسع الشعريات ولا يوجد معالجة خاصة للمشاكل العصبية المرافقة للمرض، لا يوجد إلى الآن طريقة علاجية مقنعة، ولم تساعد المعالجة الفيزيائية ولا حتى نظام التغذية.

تدبير عوز المناعة والتغذية العامة ومنع ذات الرئة وتوفير بعض التمارين الرياضية سيحسن من نوعية ومدة الحياة، ولا يعتبر من السليم القيام بزرع نقي العظام ولا حقن خلايا جذعية عصبية داخل الدماغ.

التوقعات لمرضى رنح توسع الشعريات

إن رنح توسع الشعريات مرض مترقى ولكن الجدول الزمني لهذا الترقي لا يمكن التنبؤ به، ولا يتشابه كل المرضى حتى ضمن العائلة الواحدة حيث يكون الخلل الجيني متشابهًا، وهناك اختلاف شديد في شدة أنواع المشاكل التي يواجها كل شخص مصاب، ومعرفة المشاكل المحتملة قد يؤثر في تقدم المرض على سبيل المثال:
السعال المزمن قد يشير إلى خمج الرئة أو الجيوب الغصص والاختناق عند الشرب قد يدل على الاستنشاق، وفشل النمو أو الانخفاض على منحنى النمو قد يدل على مشاكل غذائية، والأخماج المتكررة أو التي لا تشفى عند إعطاء المضاد الحيوي المناسب قد تدل على عوز المناعة.

هذه الأمور وغيرها يجب إخبارها لفريق الرعاية الطبية بأسرع وقت ممكن وليس الافتراض أنها أمور غير هامة، كلما بكرت بالإخبار عن المشكلة كلما كانت الفرصة أكبر لتدبير المشكلة بشكل أنجح حتى لو تم معالجة الاختلاطات فورًا، فسيكون هناك تدهور عصبي مستمر، ويفترض أن كل المرضى سيكونون أخيرا غير قادرين على السير وسيحتاجون إلى كراسي بعجلات وأدوات تكييف أخرى، وهذا يحدث عادة في سن المرهقة، وبشكل مشابه يمكن التوقع بمرض رئوي بدرجة ما حتى لو تم معالجة أخماج الرئة بشكل فورى وكامل، وإذا شخص السرطان فإنه يمكن معالجته، لكن قد يكون من الضروري إجراء تعديلات على المعالجة حتى تتناسب مع المريض، على سبيل المثال مرضى رنح توسع الشعريات يجب عدم معالجتهم بالمعالجة الشعاعية بسبب احتمال تتسبب الأشعة في كسر الصبغي.

من المهم أن تتذكر زيادة الأبحاث السريرية والمعلومات عن رنح توسع الشعريات وبالتالي نأمل بتبديل سير المرض، وفي الماضي كان الأطفال المصابون نادرًا ما يعيشون لعمر البلوغ ولكن حاليًا بعض المرضى هم طلاب بوقت جزئي في الجامعة وأمكنهم العيش باستقلال وبعضهم عاش للخمسينات من العمر، والهدف من الابحاث المستمرة هو جعل هذا هو الطبيعي بالنسبة لمرضى رنح توسع الشعريات.

الفصل (13)

متلازمة دي جورج
(غياب الغدة الصعترية)

Di George Syndrome

إن متلازمة دي جورج هي من أدواء عوز المناعة الأولية سببها هجرة وتطور خلايا معينة وأنسجة بشكل غير طبيعي خلال التطور الجنيني، وكجزء من العيب التطوري قد تصاب غدة التيموس ويتأذى إنتاج الخلايا اللمفاوية التائية، مسببًا نقص عدد الخلايا اللمفاوية التائية وأخماج متكررة.

تعريف متلازمة دي جورج DGS:

متلازمة دي جورج هي عوز مناعي أولي خلقي تتميز بعوز خلوي في الخلايا اللمفاوية التائية وسمة مميزة وداء قلب ولادي ونقص كالسيوم عادة وليس دائماً بسبب تشكل غير طبيعي لأنسجة معينه خلال التطور الجنيني.

خلال التطور الجنيني فإن عدة أنسجة وأعضاء تشتق عادة من مجموعة واحدة من الخلايا الجنينية، بالرغم من أن الأنسجة والأعضاء التي تتطور إليها هذه المجموعة من الخلايا الجنينية قد تبدو غير مترابطة عند الطفل المكتمل النمو ولكنها تكون ذات أصل متشابه.

تقريبا 90% من مرضى متلازمة دي جورج لديهم حذف صغير من الصبغي رقم 22 في الموقع 22q11.2 لذلك فالاسم الثاني لهذه المتلازمة هي متلازمة حذف 22q11.2 الأسماء الأخرى تشمل متلازمة شراع الحنك والوجه والقلب Veocardifacial syndrome Conotrun all anomaly face syndrome.

في حين أن العيب الجيني هو نفسه في غالبية مرضى متلازمة دي جورج فإنها لاتظهر بنفس الطريقة، وعلى سبيل المثال بعض المرضى لديهم تشوهات قلب شديدة وبعضهم لديهم مقدرة على التعليم وبعضهم ليس وهذا ما يسمى اختلافات في النمط الظاهري.

المرضى بمتلازمة دي جورج قد يكون لديهم أي من التالي أو كل التالي:

مظهر وجه غير عادي أو طبيعي، والمظاهر قد تشمل ذقن أقل تطورًا من الطبيعي (صغير)، عينان بأجفان ثقيلة، أذان مستديرة للخلف مع صغر الأجزاء العلوية من صيوان الأذن، هذه الصفات الوجهية تختلف بشكل كبير من مريض لآخر وقد لا تكون ظاهرة عند الكثير من المرضى.

عيوب القلب: تشمل هذه العديد من عيوب القلب، والعيوب قد تشمل الأبهر والجزء الذي يتطور منه الأبهر من القلب عادة، وعند بعض المرضى عيوب القلب قد تكون خفيفة جدًا أو غائبة.

اضطرابات الغدة الصعترية (التيموس): إن التيموس عضو أساسي في تطور جهاز المناعة الخلوية (الخلايا اللمفاوية التائية) وتتوضع في الجزء الأعلى لمقدمة الصدر خلف عظم القص، يبدأ تطور التيموس الجنيني عاليًا في العنق خلال الأشهر الثلاثة الأولى من عمر الجنين، وبنضوج التيموس يزداد حجمه وينزل لأسفل الصدر إلى مكانه النهائي أمام القلب وخلف عظم القص، ويسيطر التيموس على تطور ونضج نوع واحد من الخلايا اللمفاوية وهي الخلايا اللمفاوية التائية واسمها مشتق من كلمة تيموس (يرجى مراجعة فصل الجهاز المناعي والخلايا اللمفاوية التائية وعوز المناعة الخلقي الأولي وأمراضه).

إن حجم التيموس يؤثر على الخلايا اللمفاوية التائية التي يمكنها التطور فيها، والمرضى الذين لديهم تيموس صغير ينتجون عدد أقل من اللمفاويات التائية بالمقارنة مع أولئك الذين يملكون تيموس بحجم طبيعي، والخلايا اللمفاوية التائية أساسية للحماية من الأخماج، وبعض الخلايا اللمفاوية التائية المسماة بالخلايا اللمفاوية السامة خلايا تقتل الفيروسات بشكل مباشر.

الخلايا اللمفاوية التائية تساعد الخلايا اللمفاوية البائية لتتطور إلى خلايا بلازمية منتجة للأضداد، والمرضى بمتلازمة دي جورج قد يكون لديهم إنتاج ضعيف للخلايا التائية بالمقارنة مع أقرانهم وكنتيجة لذلك تحدث زيادة التأهب للأخماج الجرثومية والفطرية والفيروسية.

ومثل الاضطرابات الأخرى في متلازمة دي جورج فإن خلل اللمفاويات التائية تختلف من مريض لآخر، ويكون التيموس غائبًا بشكل كامل في عدد قليل جدًا من المرضى، وعدد الخلايا التائية منخفض بشدة عندهم، وهؤلاء المرضى يتطلبون عناية طبية فورية بسبب وجود عوز مناعي شديد لديهم، ومن الجدير بالذكر أن غالبية المرضى في متلازمة دي جورج لديهم عوز أقل شدة أو عوز طفيف في الخلايا التائية.

المناعة الذاتية:

يطور مرضى دي جورج داء مناعة ذاتية وبنسبه أعلى من الناس الطبيعيين، يحدث داء المناعة الذاتية عندما يهاجم الجهاز المناعي بشكل غير طبيعي خلايا الجسم ذاته (يرجى مراجعة فصل المناعة الذاتية في حالات نقص المناعة)، ولا يعرف سبب حدوث ذلك عند الأشخاص المصابين بمشاكل في الخلايا اللمفاوية التائية، فنقص الصفيحات مجهولة السبب و(الأجسام الضدية تهاجم الصفيحات) وهو مرض مناعي ذاتي شائع في متلازمة دي جورج، وفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي (الأجسام المضادة تهاجم خلايا كريات الدم الحمراء) والتهاب المفاصل المناعي الذاتي والداء المناعي الذاتي الذي يصيب الغدة الدرقية.

اضطرابات الغدة نظيرة الدرقية (الغدة جارة الدرق) هذه الغدد قد تكون ضعيفة التطور مسببة قصور الغدد جارة الدرقية، وهي غدد صغيرة توجد في مقدمة العنق بالقرب من الغدة الدرقية ومن هنا جاء الاسم جارة الدرقية، ووظيفتها هي السيطرة على الاستقلاب الطبيعي ومستويات الكالسيوم في الدم.

قد تكون لدى المرضى مشاكل في المحافظة على مستوى الكالسيوم الطبيعي، وهذا قد يسبب اختلاجات، وفي بعض الحالات لا يوجد اضطراب في الغدة جارة الدرقية على الاطلاق أو اضطراب بسيط نسبيًا، أو خلل في وظيفة الغدة فقط في أوقات الكرب والشدة مثل الإصابة بمرض شديد أو الخضوع للجراحة، وخلل الغدة جارة الدرقية تتناقص شدته عادة مع مرور الوقت.

أعراض سريرية مختلفة:

قد يكون لديهم اضطرابات تطورية متنوعة تشمل انشقاق الحنك، ضعف وظيفة الحنك، تأخر الكلام، صعوبة في الأكل والبلع بالإضافة لعدم القدرة على التعلم، ومشاكل سلوكية، واضطرابات نفسية وفرط نشاط، على سبيل المثال قد يحدث الفصام بمعدل أعلى عند مرضى دي جورج بالمقارنة مع معدل حدوثه عند الناس بشكل عام.

تشخيص متلازمة دي جورج

يوضع تشخيص دي جورج على أساس العلامات والأعراض الموجودة عند الولادة أو التي تتطور لاحقا بعد الولادة بقليل بالإضافة إلى الاختبارات الجينية المثبتة، وبعض الرضع قد يظهر لديهم مظاهر وجهية وصفية مميزه للمرض، والرضع المصابون قد يظهر لديهم أيضًا علامات لانخفاض الكالسيوم في الدم كنتيجة لقصور الغده جارة الدرقية، وانخفاض مستوى الكالسيوم في الدم الذي يظهر في اختبار الدم الروتيني أو قد يكون الرضيع غضبان ونزق ولديه نوبات اختلاجية ناتجة عن انخفاض الكالسيوم، وقد تبدو علامات وأعراض للخلل القلبي، وهذا قد يشمل نفخة قلبية تكتشف بالفحص الجسدي الروتيني، وقد يظهر لديهم علامات قصور القلب أو قد يكون لديهم انخفاض مستوى الأكسجين في الدم الشرياني وتظهر عليهم زرقة، وقد يتطور عند الرضع أخماج بسبب انخفاض مستويات الخلايا اللمفاوية التائية.

يوضع التشخيص باكرًا جدًا عند بعض الأطفال حين تكون كل الأعراض التقليدية موجودة، وعند آخرين قد لا تصاب الأنسجة والأعضاء المختلفة، والأعضاء والأنسجة المصابة قد تكون إصابتها بدرجات مختلفة، مما يؤدي أن تغيب بعض الأعراض، وقد يتأخر التشخيص لمرحلة متقدمة من الحياة، وذلك عندما يلاحظ تأخر الكلام ومشاكل التغذية وداء المناعة الذاتية.

في الماضي كان يوضع التشخيص عندما تظهر كل الموجودات الوصفية المذكورة سابقًا بدون طلب اختبار جيني مثبت، ولسوء الحظ تسبب هذا بعدم كشف الحالات الطفيفة، في السنوات الحديثة استخدم الاختبار الجيني بشكل أوسع، 90% تقريبًا من المرضى بالتشخيص السريري لمتلازمة دي جورج لديهم حذف لجزء معين من الصبغي رقم 22 على الموقع 22q11.2 يسمى بالحذف الميكروزومي الصغير جدًا وهذا يتعرف عليه باختبار دم يسمى تحليل "FISH analysis" وهي اختصار لجملة تهجين الفلورسنت في موضعه "Fluorescent in sit Hybridization" تحليل FISH جعل تشخيص متلازمة دي جورج أكثر دقة وشيوعًا.

90% من المحذوفات في 22q11.2 تحدث عفويًا تقريبًا ولم تنتقل وراثيًا من الأب أو الأم إلى الطفل لكن من المهم إجراء استشارة جينية عند وضع التشخيص ويُعرض إجراء الاختبار على الوالدين وأفراد العائلة الآخرين.

إن متلازمة دي جورج هي متلازمة حذف ميكروي صغير جدًا شائعة، ونسبة الحدوث تقدر بـ 4000:1 شخص تقريبًا، وما زال من الممكن وضع التشخيص للمرضى الذين لا يوجد لديهم حذف ميكروي في22q11 على أساس الخليط الوصفي من المظاهر السريرية وبنفي تشخيص المتلازمات الأخرى.

معالجة متلازمة دي جورج

تهدف المعالجة لإصلاح الخلل الذي يصيب الأعضاء أو الأنسجة، وهكذا تعتمد المعالجة على طبيعة الاضطرابات المختلفة وشدتها، وبشكل عام مرضى متلازمة دي جورج لديهم نفس معدلات الاستجابة للمعالجة مقارنة بالناس العاديين، ومعالجة نقص الكالسيوم وقصور جارة الدرقية قد يشمل إضافة الكالسيوم وإعطاء هرمون جارة الدرقية، وخلل القلب قد يتطلب أدوية أو جراحة إصلاحية لتحسين وظيفة القلب، ويمكن إجراء الجراحة قبل إصلاح أي خلل مناعي، وإذا كان هناك مشكلة مع الخلايا التائية فيجب اتخاذ الاحتياطات كما في الأطفال الآخرين المصابين بعوز مناعي بالخلايا التائية الأولية، وهذه تشمل تشعيع كل منتجات الدم لمنع حدوث داء الطعم ضد المضيف والتأكد من أن منتجات الدم خالية من الفيروسات الضارة (يرجى مراجعة قسم المعالجة العامة في فصل عوز المناعة المشترك الشديد في هذا الكتاب).

الحاجة لمعالجة اضطراب الخلايا اللمفاوية التائية يختلف من مريض لآخر، ومعظم الأشخاص المصابين بالمتلازمة لديهم وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية طبيعية ولا تحتاج لمعالجة عوز المناعة، وأطفال آخرون لديهم خلل طفيف في وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية، وهي تتحسن بالتقدم في العمر، وفي هذه الحالات فإن كمية قليلة من نسيج التيموس تعطي وظيفة مناسبة من الخلايا اللمفاوية التائية.

تدبير متلازمة دي جورج

تشمل العناية المناعية مراقبة الجهاز المناعي كله، شاملا تعداد ووظيفة الخلايا اللمفاوية التائية، والمرضى الذين اعتبروا أسوياء مناعيًا في البدء ثم يطورون أخماج غير عادية أو شديدة متكررة لاحقًا هؤلاء يجب أن يخضع جهازهم المناعي لإعادة تقييم.

ما بين(1-2 %) من المرضى ينقص لديهم الخلايا التائية بشكل كامل وهذا خطير وقاتل، وهي حالة مشابهة لعوز المناعة المشترك الشديد (يرجى مراجعة فصل نقص المناعة المشترك الشديد)، وهذا يسمى أحيانا بمتلازمة دي جورج الكاملة، وعادة يترافق مع انخفاض شديد في كالسيوم الدم مسببًا اختلاجات.

في هذه الحالة يجب تعويض الخلايا التائية للرضيع لكي يبقى حياً، وهذا يمكن الحصول عليه بواسطة زرع التيموس (وهو متوفر فقط للأبحاث العلمية) أو بواسطة زرع الخلايا الجذعية (زرع النخاع العظمي أو النقي).

إن خلل الخلايا اللمفاوية التائية كافي للتسبب بفشل الخلايا اللمفاوية البائية في إنتاج كمية أجسام ضدية (أضداد) كافية، يحدث هذا بسبب أن الأجسام الضدية التي تنتجها الخلايا البائية هي تحت إدارة وتوجيه من فئة معينة خاصة من الخلايا اللمفاوية التائية (يرجى مراجعة فصل الجهاز المناعي ونقص المناعة الأولية)

عندما تتأثر الخلايا البائية فستكون النتيجة ببساطة تأخر إنتاج الأجسام الضدية وقد يحتاج أحيانا للتعويض بإعطاء الجلوبيولينات المناعية.

التوقعات للمرضى بمتلازمة دي جورج

إن الشكل النهائي لمرضى دي جورج يعتمد على وظيفة كل عضو مصاب، وشدة المرض القلبي هي عادة العامل الأكثر أهمية، وبالتحسن عبر الجراحة القلبية وتدبير نقص المناعة فإن نسبة الوفيات عند الرضع المصابين تكون منخفضة نسبيًا (حوالي 4%) التشخيص المبكر هام والتدبير الأفضل لمتلازمة دي جورج يتطلب المقاربة المجموعية عديدة الاختصاصات وتشمل أخصائي المناعة كجزء من الأخصائيين في مجموعة العلاج.

الفصل (14)

أعواز المناعة الخلوية الأولية الأخرى

Other Primary Cellular Immune deficiency

عوز المناعة الخلوي (أعواز الخلية التائية) المناقشة في الفصول السابقة احتوت على عوز المناعة المشترك الشديد، ورنح توسع الشعريات ومتلازمة ويسكوت الدريتش ومتلازمة دي جورج، وبعض المرضى لديهم أعواز مناعة خلوية أقل شيوعًا، وقد يكون عوز مناعة شديد ذو بدء مبكر ونسبة مرضية ووفيات مهمة، بينما آخرون لديهم فقط مشاكل طفيفة، والمرضى بهذه الأنواع من الأعواز لديهم بعض الخلل في الخلايا التائية (خلوي) في الجهاز المناعي ينتج عنه طيف واسع من المشاكل الخمجية.

بالمقارنة مع الأشخاص المصابين بعوز نموذجي في الأجسام الضدية (الأضداد) تشتمل هذه الإضطرابات المناعية الخلوية على أخماج جرثومية عميقة الموضع، وأخماج فيروسية وفطرية والسل وغيرها من الأخماج بالفطريات، وأعواز المناعة الخلوية تكون عادة أصعب معالجة وتحتاج لترميم خلوي بواسطة زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم وربما العلاج الجيني في نهاية المطاف.

داء المبيضات (الكانديدا) الجلدية المخاطية المزمنة: "Chronic Muco cutaneous Candidiasis" "CMC"

يتميز داء المبيضات الجلدية المخاطية المزمنة بالإصابة بالمبيضات البيض (فطريات) وهذه تشمل أخماج الأغشية المخاطية وفروة الرأس والجلد والأظافر ونادرًا ما ينتشر هذا الخمج إلى مجرى الدم أو الأعضاء الداخلية، وهو مرض وراثي عادة، ويظهر مبكرًا بعد الولادة بأخماج مبيضات مستمرة في الفم (السلاق الفموي) ولاحقًا تصاب الأظافر والجلد بشكل مزمن، وهذه الأخماج تستجيب للمعالجة المضادة للمبيضات ولكنها تعود للظهور بعد إيقاف الدواء، ويترافق داء المبيضات الجلدية المخاطية المزمنة مع عوز خلايا تائية انتقائي للمبيضات والقليل من الفطريات ذات الصلة بها (يعني خلل مناعي نوعي ومحدد للمبيضات وشبيهاتها فقط) ماعدا هذا العوز بالخلايا التائية فإن المرضى لديهم جهاز مناعي بوظيفة طبيعية، والموجودات المخبرية غير السوية الأكثر شيوعًا هو اختبار الجلد بفرط الحساسية المتأخر السلبي لمستضدات المبيضات بالرغم من الخمج المنتشر بالمبيضات.

أحد الأشكال الوراثية من داء المبيضات الجلدية المخاطية المزمنة متلازمة اعتلال الغدد الصماء العديدة المناعية الذاتية مع الإصابة الفطرية بالسلاق (كانديدا) وعسر التنسج للأديم الظاهر ويرمز له بالرمز (APCED) وهو مختصر Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal dysplasia) المترافق مع اضطرابات غدد صماء متعددة (على سبيل المثال قصور الدرق أو السكري أو داء أديسون) ناتجة عن خلل الجين (AIRE) الموجود على الصبغي 21، لكن داء المبيضات الجلدية المخاطية المزمنة في هذا المرض ناتج جزئيًا عن أجسام ضدية ذاتية (أضداد ذاتية) موجهة ضد الجزيئات المقاتلة للمبيضات، وهذه الأضداد الذاتية يصنعها الجهاز المناعي المضطرب.

وهناك أشكال أخرى متعددة من داء المبيضات الجلدية المخاطية المزمنة تحدث بسبب طفرات في مترجم الإشارات ومفعل الانتساخ رقم 1 STAT1 Signal Transducer and activator of transcription1-، وأسباب أخرى لهذ الداء مترافقة مع أجسام ضدية ذاتية للجزيئات المقاتلة للمبيضات مع طفرات في جينات غير شائعة مثل الآنترلو كين 17 تتطلب المعالجة بأدوية مضادة للفطريات طول العمر.

نقص تنسج الشعر والغضروف: (CHH) Cartilage Hair hypoplasia)

عوز مناعي جسدي متنحي مترافق مع قزامة ومشاكل طبية أخرى وهو شائع بشكل خاص عند مجموعة أميش الدينية بسبب زواج الأقارب من داخل العائلة، ومعظم المرضى لديهم أشعار هشة رفيعة جدًا وميل غير معتاد للأخماج الفيروسية، ودرجة عوز المناعة متغيرة عادة يتورط فيها كل من المناعة الخلوية والمناعة بالأضداد، وعُولج بعض المرضى بزرع نقي العظام لكن هذا لن يصحح قصور القامة الوراثي.

متلازمات تكاثر اللمفاويات مرتبط بالصبغي (X) 1 و2 X-linked lymphopro liferative (XLP) Syndrome 1and2

يتميز بالتأهب للإصابة بفيروس أبشتاين بار طوال الحياة والذي قد يؤدي إلى حالات شديدة وقاتلة من كثرة وحيدات النواة الخمجي، وسرطانات العقد اللمفاوية (لمفوما)، وعوز مناعة مشترك، وبشكل أقل شيوعًا فقر الدم التنسجي (عدم القدرة على إنتاج خلايا كريات الدم الحمراء) أو التهاب أوعية (التهاب الأوعية الدموية).

تترافق هذه المتلازمات مع خلل في الصبغي (X) يسمى (SH2DIA) ونظرًا لأنه مرتبط بالصبغي (X) فهذا الخلل يصيب فقط الذكور (يرجى مراجعة فصل الوراثة)، ومعظم المرضى بمتلازمات تكاثر الليمفاويات يبلون بلاء جيدًا إلى أن يتعرضوا لفيروس أبشتاين بار، ويمرضون بشدة مع حمى وتورم عقد لمفاوية وتضخم الكبد والطحال والتهاب كبد، وهذا الخمج يُطلق حالة تسمى بمتلازمة ابتلاع الدم والتي تحدث أيضًا في أعواز المناعة الأخرى، وقد يكون قاتلا، إذا شفي المرضى يتطور لديهم المشاكل سابقة الذكر.

بعض المرضى يشخصون مبدئيًا خطئًا بأنهم مصابون بعوز المناعة الشائع المنوع، التمييز المبكر هام لأن المريض يمكن أن يشفى بزرع نقي العظام أو زرع دم الحبل السري، والمسح المبكر للرضع الذكور في العائلات المعروفة باحتوائها المرض ولديهم أطفال أيضًا هام حتى يتم إجراء الزرع لديهم قبل إصابتهم بفيروس أبشتاين بار، وهناك نوعين لهذا الاضطراب: XLP1 الناتجة عن خلل في جين XLP2 ، SH2DIA الناتجة عن خلل في الجين XIAP.

متلازمة الاعتلالات المناعية والغدية الصماوية والمعدية المرتبطة بالصبغي الجيني إكس. Immune Dysregulation Polyendocrinopathy, Entropahy syndrome (IPEX).

تتميز هذه المتلازمة باعتلال غدد صماء مناعية ذاتية متعددة (خاصة السكرى والدرق) مع إسهال مزمن وطفح يشبه الأكزيما، وهو داء مرتبط بالصبغي (X) ولذلك يصيب الأولاد الذكور فقط (يرجى مراجعة فصل الوراثة)، تسبب المتلازمة اضطراب في الجين المتوضع على الصبغي (X) المسمى FOXP3، وهؤلاء الأولاد لديهم خلايا تائية مفعلة بدورها تقوم بتحفيز مشاكل المناعة الذاتية، والعلاج يتم بالأدوية المثبطة للمناعة يتلوها زرع نقي العظام.

مرض الانسداد الوريدي مع نقص المناعة Veno-occlusive Disease (VODI)

مرض الانسداد الوريدي الكبدي هو داء نادر جدًا، وهو نوع من عوز المناعة يورث بصفة جسدية متنحية مع خلل في كل من الخلايا التائية والخلايا البائية، والمرضى لديهم استعداد للإصابة بالفطريات مثل المتكيسة الرئوية جيروفيسي، وقد يكون عند المرضى أيضًا نقص تعداد الصفيحات وتضخم كبد، والعلاج بالجلوبيولين المناعي الوريدي IVIG والوقاية من المتكيسة الرئوية جيروفيسي مباشرة فور وضع التشخيص أمر هام، وأحيانًا يُفكر بزرع الكبد لكن نسبة الاختلاطات عالية.

عسر التقرن الولادي (متلازمة هويرال هير دارسون) Dyskeratosis Congenita "DC" (Hoyeraal-Hreidarrsson Syndrome)

هذه المتلازمة تورث بصفة مرتبطة بالصبغي (X) والمرضى لديهم ضعف نمو داخل الرحم، صغر الرأس، انخفاض أعداد كل خلايا الدم وخاصة انخفاض عدد الخلايا NK القاتلة بطبيعتها، المرضى لديهم نقص مترقى في المناعة الخلوية والخلطية، وهكذا هم عمليًا معرضون للأخماج بأي عامل ممرض، التشخيص الدقيق لعسر التقرن الولادي ضروري لضمان التدبير السريري المناسب حيث إن المرضى الذين لديهم عسر التقرن الولادي وفشل لديهم زرع نقي العظام لا يستجيبون للمعالجة المثبطة للمناعة، وقد يكون لديهم ازدياد نسبة الوفيات مترافقًا مع زرع الخلايا الجذعية (نقي العظم) المكونة للدم.

عوز مناعة مع عدم ثبات القسيمة المركزية وتشوهات وجهية Immunodeficiency with Centromeric Instability and facial Anomalis (ICF)

متلازمة العوز المناعي مع التشوهات الوجهية هي اضطراب نادر جدًا يورث من الوالدين بسبب خلل في جين ناقل الميثيل إلى الحمض النووي DNA methyl transferable DNMT3B gene والبارز في المرض هي المظاهر الوجهية غير الطبيعية مثل تضخم اللسان، انخفاض الخلايا التائية والبائية، الجلوبيولينات المناعية المصلية، والمرضى معرضون للإصابة بالأخماج الجرثومية والانتهازية، والتشخيص المبكر هام بسبب إن إعطاء الجلوبيولين المناعي يمكنه تحسين سير المرض، وزرع الخلية الجذعية الآتية من فرد آخر من نفس النوع Allogeneic يجب اعتبارها كخيار علاجي عند المرضى بالأخماج الشديدة أو من لديهم فشل في النمو.

متلازمة سجيمك
Schimke Syndrome

هذه المتلازمة نادرة جدًا وهي عوز مناعة أولي بوراثة جسدية متنحية ينتج عنها نقص الخلايا التائية الجوالة لكن مع مستويات طبيعية من الخلايا البائية، والجلوبيولينات المناعية المصلية. المظاهر المترافقة مع هذه المتلازمة هي قصر القامة، وتأخر نمو داخل الرحم، داء كلوي، فشل نقي العظم ومشاكل في مقاتلة كل أنواع الأخماج يسببها طفرة في الجين المسؤول عن إعادة تشكيل الكروماتين (Chromatin remodeling SMARCAL1) والمظاهر الإضافية تشمل نوبات من نقص التروية الدماغية، وصداع يشبه الشقيقة، اضطرابات دموية، قلة الكريات البيض، فقر الدم، نقص صفيحات، اعتلال معوي، بقع جلدية مفرطة التصبغ، شعر غير طبيعي وأسنان صغيرة، إن سير المرض يختلف من مرض شديد يبدأ داخل الرحم أو في مرحلة الطفولة والموت في سن الطفولة إلى مرض أكثر اعتدلاً وأخف مع الحياة إلى مرحلة البلوغ، لكلا الشكلين من المرض الشديد والخفيف فإن المعالجة هي عرضية بشكل أساسي.

متلازمة كومل نذرتون:
Comel- Netherton Syndrome

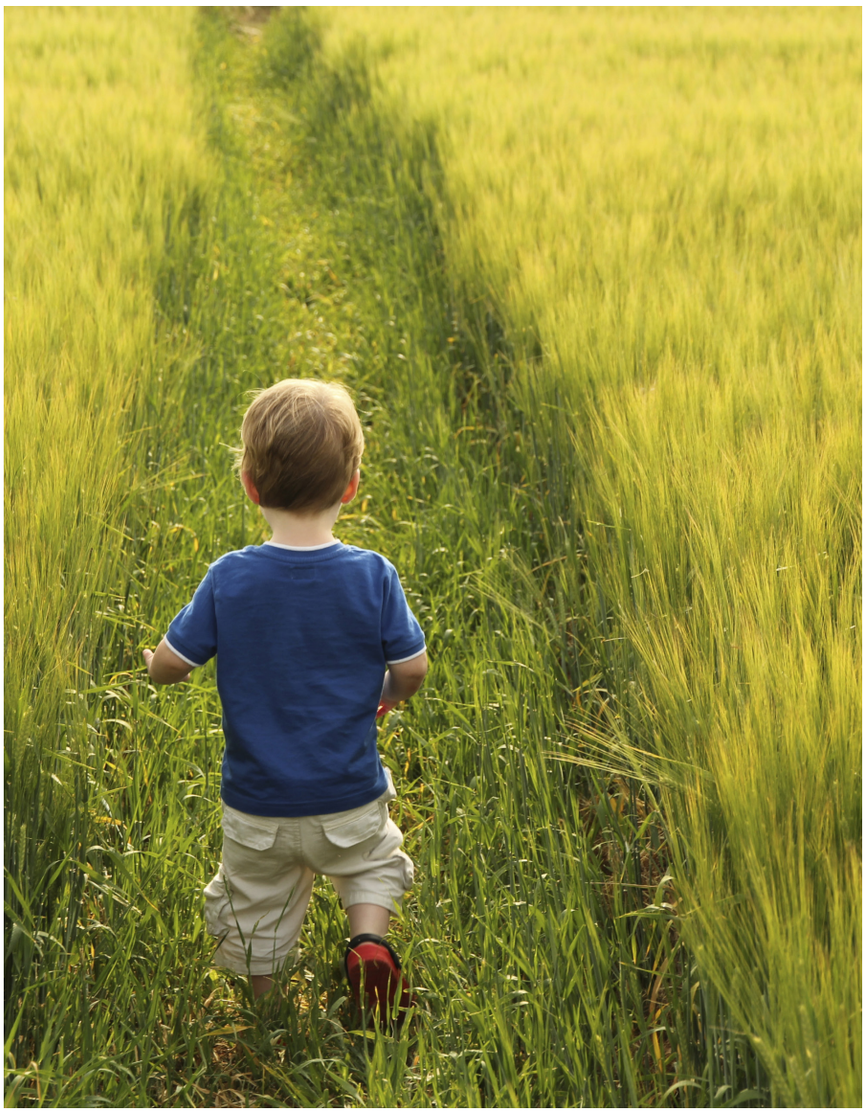
هذا اضطراب نادر جدًا مع نمط وراثة جسدي متنحي، والمرضى لديهم أعداد خلايا تائية طبيعية لكن أعداد منخفضة من الخلايا البائية، ويبدي المرضى ازدياد مستويات الجلوبيولين المناعي (آ و ي) مع تنوع وظيفة الأضداد النوعية من نقص شديد إلى معتدل، ويظهر عند الولدان داء السماك (جلد وسفى)، شعر بنمط الخيزران (رقيقة أنبوبية وهشة) وازدياد نسبة حدوث الأخماج الجرثومية وفشل نمو، إذا كان هناك نقص أضداد يمكن إثباتها بالتحدي باللقاح (إعطاء تطعيم ثم قياس استجابة الجسم بإنتاج الأضداد) يمكن تجربة إعطاء الجلوبيولين المناعي، وفي فترة حديث الولادة يعاني 20٪ من الأطفال من الجفاف واضطراب شوارد الدم، خلل تنظيم الحرارة، فشل النمو وأخماج متكررة والتي قد ينجم عنها الموت المبكر.

إن السمة المميزة للمرض هي الشعر الخيزران (تقصف الشعيرات المنغمدة Trichrohexia invaginata) لكن لوحظت اضطرابات أخرى تشمل الشعر الملتف وتقصف الشعيرات المعقدة (شعيرات بأقطار مختلفة) كذلك ارتفاع مستويات الجلوبيولين المناعي ي وارتكاسات تحسسية للطعام وللمستضدات الشائعة لوحظ سوء تغذية وازدياد الأهبة للأخماج الجهازية وأخماج الجلد والسبيل التنفسي.

الفصل (15)

الداء الحبيبي المزمن وغيرها من اضطرابات الخلية البالعة

Chronic Granulomatous Disease (CGD) and Other Phagocytic Cell Disorders



الداء الحبيبي المزمن هو مرض وراثي في الخلايا البالعة، وهي خلايا تأكل بعض الغزاة حيث إنها لا تكون قادرة على صنع مادة فوق أكسيد الهيدروجين والمواد الكيميائية الأخرى اللازمة لقتل جراثيم وفطريات محددة، وكنتيجة لهذا الخلل فإن المرضى يصابون بأخماج أكثر من الإنسان الطبيعي ويتشكل لديهم الكثير من الخلايا المناعية تسمى الحبيبية، ومن هنا جاء اسم المرض، والمشكلة الأخرى هي أن المريض قد يحدث لديه فرط التهاب حتى عندما لا يوجد خمج، وهذا الالتهاب يمكن أن يسبب الإسهال ومشاكل كلوية ومثانية.

تعريف الداء الحبيبي المزمن

الخلايا البالعة مشتقة من الكلمة اليونانية (فأغين phagein) التي معناها ليأكل، هذه البالعات عبارة عن خلايا دم بيضاء يمكنها أن تحيط بالكائنات الحية الدقيقة وتبلعها إلى داخل فجوة صغيرة في الخلية، وهذه الفجوات تسمى (حويصلات البلعمة) وهي مليئة بالمواد الكيميائية التي تساعد على قتل الجرثوم والفطر، تشمل هذه المواد الكيميائية على فوق أكسيد الهيدروجين ومبيض (bleach) والتي تم تصنيعها بكميات كبيرة داخل هذه الفجوات.

هناك نوعين أساسيين من الخلايا البالعة: العدلات ووحيدات الخلية، وتزحف هذه الخلايا خارجة من الأوعية الدموية وتتجه مباشرة لمكان الخمج وعندما تصل لمكان الخمج تبحث عن الجرثوم أو الفطر وتبلعه إلى داخل حويصلات البلعمة (phagosomes) ثم تقوم الخلية البالعة بإفراز فوق أكسيد الهيدروجين والمبيض والسموم إلى داخل الفجوة لتقتله.

إن الخلايا البالعة في الداء الحبيبي المزمن تذهب طبيعيًا إلى أماكن الخمج حيث تبلع الجرثوم الخامج لكنها غير قادرة على تكوين فوق أكسيد الهيدروجين والمبيض اللذين تكونهما الخلية الطبيعية، وذلك بسبب فقدانها لبروتين أساسي يساعد على تكوين المبيض، ومن الرائع أن الخلايا البالعة عند هؤلاء المرضى يمكنها الدفاع ضد غالبية الأخماج ولكن ليس جميع الأخماج، والمرضى بالداء الحبيبي المزمن لديهم مناعة طبيعية لمعظم الفيروسات وبعض الجراثيم والفطور.

وهم غير مصابين كل الوقت فقد تمر أشهر أو سنوات بدون أخماج ثم يحدث خمج شديد فجأة، والمرضى يكونون أضداد طبيعية لذلك على عكس مرضى الاضطرابات في الخلايا اللمفاوية، فمرضى الداء الحبيبي المزمن ليس لديهم استعداد للإصابة بالفيروسات.

الخلاصة أن بالعات الداء الحبيبي المزمن تفشل في تكوين فوق أكسيد الهيدروجين والمبيض مسببة أخماج بعدد قليل من الجراثيم والفطريات فقط: تشمل المكورات العنقودية المذهبة والسيراشيا والبوكهولديريا المعقدة والنوكارديا والأسبرجيلوس. أما بقية نظام المناعة فمستواه طبيعي لديهم.
Bukholderia cepacia complex, Serratia marcescens, Nocardia And Aspergillus.

الأعراض السريرية للداء الحبيبي المزمن

هم عادة أصحاء ظاهريًا عند الولادة، وخمج الجلد عند الرضع شائع أو العظم بالجرثومة المسماة سيراشيا وأي رضيع مصاب بخمج بهذا المتعضي بشكل خاص يجب فحصه لنفي الداء الحبيبي المزمن، في الحقيقة أي رضيع أو طفل مصاب بخمج هام بأي من المتعضيات التي ذكرت سابقًا يجب فحصه للمرض.

الأخماج في الداء الحبيبي المزمن قد تصيب أي عضو أو نسيج، لكن الجلد، الرئتين، العقد اللمفاوية، الكبد، العظام هي المناطق المعتادة للخمج، والأخماج قد تتمزق وتنزح مع تأخر الشفاء وتترك ندبه، وأخماج العقد اللمفاوية (الإبطين، المغبنين، العنق) مشكلة شائعة لديهم، وعادة ما تتطلب نزح أو جراحة مع المضادات الحيوية (الآنتي بيوتكس) فقط.

كما أن ذات الرئة مشكلة شائعة في هذا المرض بسبب فطور الرشاشيات (الأسبرجيلوس) قد تأتي ببطء شديد مبدئيًا وتسبب التعب فقط ولاحقًا تسبب سعال أو ألم صدري، وذات الرئة بالفطور عادة لا تسبب حمى على عكس الأخماج الجرثومية (العنقوديات، النوكارديا، السيراشيا، البوكهولديريا المعقدة) (Burkholderia copaiba complex serratia marcescens) حيث تتطور بسرعة عادة مع حمى وسعال، والنوكارديا بشكل خاص تسبب حمى مرتفعة وخراجات رئة قد تدمر أجزاء من الرئة، ومن المهم تمييز الأخماج والعامل الممرض المسبب مبكرًا، ومعالجة الخمج كليًا، وعادة يحتاج لمدة طويلة، لذلك من المهم البحث عن رعاية طبية مبكرة، وصور الصدر الشعاعية والتصوير الطبقي المحوري للصدر فهو مفيد جدًا، لكن إذا شوهد ذات الرئة فمن المهم معرفة أي جرثوم يسببها، وهذا يتطلب أجراء خزعة تجرى عادة بالإبرة أو بمنظار القصبات وليس بالجراحة، والمعالجة قد تتطلب عدة أسابيع.

تحدث خراجات الكبد عند حوالي ثلث المرضى، قد يظهر الخراج مصحوبًا بحمى وتعب ولكنه قد يسبب أيضًا ألم خفيف في الجزء العلوي الأيمن من البطن، وقد نحتاج لنوع ما من التصوير لأجل التشخيص (الرنين المغناطيسي،الطبقي المحوري، الأمواج فوق الصوتية)، وإجراء الخزعة بالإبرة ضروري لتحديد السبب المحدد للخمج، العنقوديات المذهبة تسبب غالبية خراجات الكبد عند هؤلاء المرضى، وعادة يصعب نزح وتصريف خراجات الكبد وقد تحتاج للجراحة، بعض الأحيان يمكن معالجة الخراجات بالمضادات الحيوية (الآنتي بيوتكس) الستيروئيدات والتي تقلل من الالتهاب وتسمح للمضادات الحيوية بالعمل بشكل أفضل، وخمج العظم (التهاب العظم والنقي) قد يصيب اليدين والقدم ولكنها قد تصيب أيضًا العمود الفقري خاصة إذا حدث الخمج بالفطريات ثم انتشر للعمود الفقري، وهناك مضادات حيوية ومضادات فطريات جديدة أصبحت متوفرة والكثير منها فعال جدًا عبر الفم، ومعدل الشفاء للأخماج عند المرضى عالي جدًا والتحسن يكون بشكل كبير عند التشخيص المبكر والمعالجة.

واحدة من أكثر أوجه الداء الحبيبي المزمن صعوبة هي المشاكل المعوية فحوالي (40-50%) من المرضى يطورون التهاب في الأمعاء لا تعزى إلى خمج خاص بشكل واضح، وهذا الالتهاب قد يشخص خطئًا على أنه داء كرون وهي تشبهه كثيرًا وأيضًا تستجيب لمعظم المعالجات نفسها التي هي لداء كرون (المضادات الحيوية أنتي بيوتكس، الستيروئيدات وأدوية أخرى مثبطة للمناعة) ولكن الأدوية التي تحصر وتعاكس الجزء الالتهابي المسمى عامل نخرة الورم ألفا (TNF) الفعال جدًا في داء كرون نجده يؤدي لأخماج شديدة عند مرضى الداء الحبيبي المزمن ولذا يجب تجنبه، وقد يحدث مضاد عامل نخرة الورم ألفا مشاكل مشابهة في المثانة والحالبين مسببا مشاكل في التبول.

تشخيص الداء الحبيبي المزمن:

يوجد خمسة أنواع مختلفة من الداء الحبيبي المزمن الشكل الأكثر شيوعًا يسمى بالمرتبط بالصبغي الجنسي (X) لأنه موجود على الصبغي المذكور، ويمثل حوالي 70% من الحالات في الولايات المتحدة الأمريكية، ويصيب غالباً الأولاد الذكور، والأنواع الأربعة الأخرى متوضعة على صبغيات أخرى، وهي ذات وراثة جسدية متنحية، وهذه الأشكال تصيب الأولاد الذكور والبنات بشكل متساو، حوال 15% من مجمل حالات الداء الحبيبي المزمن هي في الإناث الشكل، وأما المرتبط بالصبغي (X) الأولاد الذكور يصابون بالمرض بينما الإناث حاملات للمرض، ولا توجد أعراض للمرض لديهن (يرجى مراجعة فصل الوراثة من هذا الكتاب).

يمكن تحديد شدة الداء الحبيبي المزمن جزئيًا من نوعية الطفرة في الجين، وغالبًا ما تبدأ الأخماج في مرحلة الطفولة مؤدية إلى وضع التشخيص، ولكن بعض المرضى قد يتأخر حدوث الأخماج عندهم إلى مرحلة المراهقة المتأخرة أو مرحلة البلوغ، وأطباء الأطفال والداخلية لا يمكنهم تجاهل احتمال الإصابة بالداء الحبيبي المزمن عند بالغ مصاب بذات الرئة ناتجة عن كائنات حية دقيقة وصفية ومعروفة لهذا المرض، ولذلك فإن أي مريض بأي عمر كان وكان مصابًا بنمط الأخماج المميزة للداء الحبيبي المزمن (المكورات العنقودية الذهبية والسيراشيا والبوكهولديريا المعقدة والنوكارديا والأسبرجيلوس).

يجب نفي الداء الحبيبي المزمن عنده بفحصه مخبريًا ما لم يكن هناك سبب جيد مانع لذلك، وأكثر الاختبارات دقة في التشخيص هو قياس فوق أكسيد الهيدروجين في الخلايا البالعة باستخدام مادة كيميائية تسمى ثنائي الهيدرورودامين يسمى إختبار ثنائي الهيدرورودامين المنقص ، وهناك أنواع أخرى من الاختبارات لازالت تستخدم في التشخيص مثل زرقة نيتروز رباعي الز وليوم، NBT إن اختبار "Nitroblu Tetrazolium (NBT)" مازال متوفرًا لكنه مؤهب أكثر للقراءة الخاطئة، وعندما يوضع التشخيص من المفيد إثبات الفئة الفرعية له بدراسة جينات المرض، وذلك من أجل الاستشارة الجينية (الحمل المستقبلي) ولأن بعض أنواع المرض تحتاج لزراعة نقي أكثر من غيرها.

معالجة الداء الحبيبي المزمن

التشخيص المبكر للأخماج والاستخدام السريع للمضادات الحيوية (أنتي بيوتكس) المناسبة هو أفضل طريق لمعالجة الأخماج المرافقة للمرض، عادة ما يبدأ الأطباء باستخدام المضادات الحيوية المناسبة للأخماج الشائعة في مرض الداء الحبيبي المزمن إلى أن تظهر نتائج الزراعة الجرثومية

والفطرية ثم يغير العلاج حسب نتيجة الزراعة ويجب الابتعاد عن التخمين في توقع نوع الخمج، والأخماج الشديدة قد تحتاج إلى المضادات الحيوية الوريدية.

نقل الخلايا البالعة (أي إعطاؤها للمريض بشكل مشابه لنقل الدم) يستخدم أحيانًا عندما يكون الخمج مهددًا للحياة، وكل مرضى الداء الحبيبي المزمن يجب أن يتلقوا مضادات حيوية وقائية عادة التراي ميثوبريم والسلفاميتوكسازول أو ما يعرف تجاريًا بالباكتريم أو الكوتريموكسازول (ضد الجراثيم) والإيتراكونازول (ضد الفطريات) هذه المعالجة تنقص الأخماج بنسبة 70%، بما أن الأخماج سبب في هذا المرض، وهي من البيئة وليست محمولة في أجسادنا بشكل طبيعي فإن فائدة المضادات الحيوية الوقائية هو بناء سور واقي حول المريض تجعل احتمالية العدوى من البيئة أصعب، ومع هذا تبقى إمكانية قفز الجراثيم من فوقه والدخول للجسم ممكنه ولكنها صعبة،

والجرعة اليومية من المضاد الفطري الفموي إتركونازول تنقص الأخماج الفطرية في الداء الحبيبي المزمن، والوقاية الأعظم والأقوى من الأخماج تشمل المعالجة بجرعة فموية مرتين يوميًا من الكوتريموكسازول ومرة يوميًا من الإتراكونازول بالإضافة إلى حقن الانترفيرون جاما ثلاث مرات أسبوعيًا بهذا المعالجة الوقائية، فإن نسبة حدوث الأخماج الشديدة هي أقل من واحد كل 4 سنوات ومن الجدير التنويه إلى عوامل فردية تعود إلى كل مريض على حده ستؤثر في هذا التواتر أيضًا.

يُصنع الانترفيرون جاما في جسم الإنسان لكنه أيضًا يمكن إعطاءه بشكل حُقن لتقوية المناعة، والمرضى الذين يتلقونه تحت الجلد ثلاث مرات أسبوعيًا لديهم نسبة أخماج أقل بـ 70 %، وعندما تحدث الأخماج قد تكون أقل خطورة، وهو ليس علاجا شافيًا للمرض وقد يسبب حمى وتعب واكتئاب، وقد يساعد الأسيتامينوفين، (التايلينول) إذا أخذ قبل الحقن، وبعض المرضى يختارون عدم أخذ الانترفيرون جاما لأنهم يكرهون الحقن، وبسبب التكلفة والأثار الجانبية. حتى الجرعات الأقل من الجرعة الموصى بها قد تعطي بعض الحماية ضد الخمج والآثار الجانبية عادة مرتبطة بالجرعة، ويمكن إنقاصها بإنقاص جرعة الانترفيرون جاما أو إنقاص عدد مرات إعطاء الدواء.

يمكن شفاء الداء الحبيبي المزمن بواسطة زرع نقي العظام لكن هذا معقد وليس متوفرًا بشكل واسع فقد لا يتوفر معطي مطابق بشكل كامل (أخ أو أخت) أو تكون حالة المريض مستقرة وجيدة بالمعالجة الدوائية المذكورة سابقًا لدرجة عدم رغبتهم بالزراعة، ولكن بعض المرضى لديهم خيارات زرع جيدة وربما يريدون تجربة الزرع، وبوجود المتبرع الصحيح والمريض الصحي قد يكون زرع النقي فعال بشكل عال.

والمعالجة الجينية ليست خيارًا للشفاء من المرض إلى الآن لكن بعض المختبرات تعمل على هذه المعالجة الجديدة، وقد تكون المعالجة الجينية هي إحدى الخيارات مستقبلا.

يقترح معظم الأطباء السباحة، ويجب أن تقتصر على أحواض السباحة المحتوية على الكلور، السباحة في Brackish Water بشكل خاص قد يعرض المريض لكائنات حية دقيقة خطيرة بشدة وهي جرثومة الكرومو من نوع الفيداكوم Chromobacterium vidaceum وفرانشيلا Francisell Philomiragia.

برك الماء العسر: Brackish Water

هو الماء الذي يحتوي على ملوحة أكثر من المياه العذبة وقد ينتج عن اختلاط مياه البحر بالمياه العذبة كما في مصبات الأنهار أو في المياه الجوفية.

الرشاشيات توجد في عينات كثيرة من الماريجوانا ويجب على المريض تجنبها، والتعامل مع نشارة الحدائق (لحاء أشجار مقطعة قطع صغيرة) والسماد المخلوط من أجزاء الشجر يمثل خطر كبير للمرضى وقد يسبب ذات رئة شديدة مهددة للحياة بسبب استنشاق فطر الرشاشية والتي تحب العيش في مواد النباتات المتسخة.

يجب على المرضى أن يبقوا داخل المنزل خلال فترة تسميد الحدائق، ويصبح السماد أقل خطورة عندما يوضع بثبات على الأرض ولا يجري نثره أو تقليب التربة. كما يجب على المرضى تجنب تحريك السماد الحيواني أو أكوام السماد النباتي، وعدم تنظيف القبو والمرآب، أو إزالة السجاد، والمشاركة في هدم المباني الخشبية، أو الحفر في الطين الزراعي والأرض الزراعية، أو حالات الغبار، أو قطع الأعشاب، أو تقليب أوراق الشجر، أو تقليب التبن، أو مخزن الغلال، وعلى المرضى مراجعة الطبيب حتى لو كان بسبب أخماج بسيطة.

التوقعات لمرضى الداء الحبيبي المزمن

تحسنت في السنوات الخمسين الأخيرة نوعية الحياة وطول العمر للمرضى. الغالبية العظمى من الأطفال المصابون يمكنهم أن يعيشوا بشكل جيد إلى مرحلة البلوغ، وكثير من المرضى البالغين لديهم وظائف، وتزوجوا ولديهم أطفال، لكنهم يبقون تحت خطر هام وهو الإصابة بالأخماج خلال الحياة، ويجب عليهم أخذ الوقاية والبقاء حذرين، وعليهم الحصول على التشخيص والمعالجة للأخماج المحتملة، قد يتطلب المرض دخول المستشفى لتحديد أماكن وأسباب الأخماج، وقد نحتاج إعطاء مضاد حيوي وريدي للأخماج الخطيرة، والمضادات الحيوية الوقائية والمعالجة بالانترفيرون جاما تزيد من فترات السلامة والصحة عند المريض، والغالبية العظمى من المرضى يصلون لمرحلة البلوغ عندما تكون الإصابة بالأخماج الخطيرة أقل تواترًا وحدوثًا.

اضطرابات الخلية البالعة الأخرى

الخلية الدموية البيضاء البالعة الرئيسية هي الخلية الحبيبية متعددة أشكال النواه والمعروفة أيضًا باسم العدلات لكي تكون فعاله يجب على الخلية العدلة الانتقال إلى مكان الخمج وبلع الكائن الحي الدقيق ثم قتله (يرجى مراجعة فصل الجهاز المناعي وأمراض نقص المناعة).

نقص العدلات:

نقص العدلات هي اضطرابات تتميز بانخفاض أعداد الخلايا الحبيبية وعادة تعرف على أنها تعداد عدلات أقل من (500 خلية بالمليمتر المكعب) والطبيعي هو أكثر من 2000 خليه بالمليمتر المكعب واعتمادًا على شدة ومدة نقص العدلات فإنها قد تؤدي إلى أخماج قاتله وخطيرة أو لأخماج متقطعة تصيب الجلد والأغشية المخاطية والعظام والعقد اللمفاوية والكبد والطحال أو مجرى الدم وتسبب عندها تسمم وتجرثم الدم، وقد يحدث نقص العدلات عند الولادة وقد يبقى مدى الحياة، وهناك نوع واحد منها يسمى نقص العدلات الولادي الشديد(متلازمة كوستمان) وهو جسدي متنحي ويترافق بجين غير طبيعي يسمى هاكس 1 (HAX1)، وهؤلاء الرضع يحتاجون لمعالجة بالعامل المحرض لمستعمرات الخلايا الحبيبية (G-CSF) وقد يكونون مرشحين لزرع نقي العظام.

نوع آخر من نقص العدلات هو نقص العدلات الدوري وهو اضطراب جسدي سائد (يورث بوراثة جسمية قاهرة) ويحدث فيه نقص عدلات كل أسبوعين إلى أربعة أسابيع ويستمر لمدة أسبوع، وهو مترافق بخلل جيني يسمى (ELA2)، والنوع الثالث هو نقص العدلات المزمن السليم يوجد فيه نقص عدلات ولكنه غير مهدد للحياة وعادة لا توجد أعراض أو أخماج، والنوع الأخير هو نقص العدلات المناعي ويظهر عادة عند الولادة ولكن أحياناً يتأخر ظهوره في هذه الحالة، ويوجد أضداد ضد العدلات تسبب تدميرها، ومعالجة كل هذه الاضطرابات قد يشمل مضادات حيوية(أنتي بيوتكس) للأخماج ومضادات حيوية وقائية، وجلوبيولين مناعي وريدي، حقن (G-CSF) أو زرع نقي العظام.

العديد من أعواز المناعة الأولية قد تترافق مع نقص العدلات، وتشمل نقص المناعة الشائع المتنوع ونقص الجلوبيولين المناعي(جاما) المرتبط بالصبغي (X) ومتلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (م) المرتبط بالصبغي (X) وعوز المركب الرابط لـ (CD40) ومتلازمة وهيم (WHIM) ومتلازمة ويسكوت ألدريتش وعوز GATA2، وبعض هؤلاء المرضى يكتسبون أضداد مناعية ذاتية للمعتدلات الخاصة بهم، وهذه الأجسام الضدية تسبب نقص معتدلات مناعي ذاتي بسبب التدمير المتسارع للمعتدلات، وكل من هذه الأمراض تتم مناقشتها في فصول أخرى من هذا الكتاب.

خلل الوظيفة القاتلة للبالعات:

العديد من اضطرابات الخلايا البالعة النادرة تشمل عدم القدرة على قتل الكائنات الحية الدقيقة بشكل مشابه لمرضى الداء الحبيبي المزمن، ويجب الشك بها عند المرضى الذين يبدون مصابين بالداء الحبيبي المزمن لكن الاختبارات طبيعية، وهذه الأمراض تشمل خلل أنزيمي أو عوز جلوكوز 6 فوسفات ديهايدروجينيز وميلو بيروكسيد MPO ومرجعه الجلوتاتيون ريدوكتاز ومنشأه الجلوتاتيون سينثتاز.

عوز التصاق كريات الدم البيضاء:

المعتدلات لكي تذهب إلى داخل النسيج وتزيل الكائنات الحية الغازية يجب أن تكون قادرة على الخروج من الأوعية الدموية ودخول الأنسجة هذه العملية معقدة ويوجد عدة عيوب خاصة تفسرها عوز التصاق الخلايا البيضاء نمط 1 (LAD 1) . هو نتيجة طفرات في جين يسمى (CD18) وهو أكثر الأسباب شيوعًا لعوز التصاق الخلايا البيضاء ويصحح عادة بزرع نقي العظام لكن الأشكال الأخف من عوز التصاق الخلايا البيضاء نمط 1 (LAD 1) يمكن أحيانا التعامل معها بالمضادات الحيوية (أنتي بيوتكس) وحدها فقط. أما عوز التصاق الخلايا البيضاء نمط (LAD 2) فهو نتيجة طفرات في الأنزيم الذي يربط الفوكوز (نمط من السكر) بالبروتينات، وهؤلاء المرضى يمكن معالجتهم عبر أكل كميات كبيرة من الفوكوز، بينما عوز التصاق الخلايا البيضاء نمط (LAD 3) هو نتيجة طفرات في الجين المسمى (FERMT3).

عوز الحبيبات النوعي (عوز الجسيمات الحبيبية النوعي)

عوز الجسيمات الحبيبية النوعي، مرض نادر المشاهدة ويترافق مع خلل في القتل للكائنات الدقيقة داخل العدلات، ونقص عدد الحبيبات داخل العدلات، والمرضى في خطر الإصابة بأخماج جرثومية وفطرية.

داء خزن الجليكوجين نمط b ا:

هو اضطراب يتكون من نقص الكريات البيض المعتدلة، ضعف القتل بالخلية الحبيبية (المعتدلة) وتضخم كبد ونقص سكر الدم، وسببه خلل في أنزيم ناقل الغلوكوز 6 فوسفات رقم 1 مع تراكم الغليكوجين داخل الكبد.

عوز البيتا أكتين:

يترافق عوز البيتا أكتين مع ضعف حركة الخلايا الحبيبية (الجذب الكيميائي) وأخماج متكررة، وهو بروتين بنيوي يسمح بحركة الخلية، وبعض المرضى بخلل الجذب الكيميائي لديهم التهاب ما حول السن وفقد أسنان مبكر، وثلاث من هذه المتلازمات سميت بمتلازمة بابليون ليفابر، والتهاب ما حول السن ما قبل البلوغ، والتهاب ما حول السن الشبابي.

متلازمة شيدياك هيغاشي:

إن متلازمة شيدياك هيغاشي هو اضطراب جسدي متنحي ينتج عن خلل في تكاثر وتجمع الأنابيب الميكروبية الصغيرة في الكريات البيضاء المعتدلة، إن متلازمة شيدياك هيغاشي هو مرض يسبب تلف عملية قتل الجرثوم بسبب فشل تشكيل الأكياس الحالة في كريات الدم البالعه وهناك فشل في انفتاح الحبيبات الهاضمة بالجسيمات الحالة داخل الأكياس التي يتم هضم الجراثيم فيها "phagosomes" وبالتالي الجراثيم التي تم بلعمتها لا تدمر بواسطة أنزيم الجسيمات الحالة، ويوصف بوجود حبيبات كبيرة الحجم داخل العدلات، بالإضافة إلى ما سبق يوجد خلل في إفراز المفرزات الحالة التي تفرز عادة من الخلايا التائية من نوع السامة للخلايا (تسمى بـ CD8)، والأشخاص لديهم مهق جزئي (جلد فاتح وشعر فضي) ولديهم مشاكل الحساسية الضيائية والخوف من الضياء، وهناك أعراض وعلامات مختلفة، لكن الأخماج المتكررة واعتلال الأعصاب شائعة الأخماج تصيب الأغشية المخاطية، الجلد والجهاز التنفسي، والأطفال المصابون عرضه للأخماج بالجراثيم إيجابية الغرام وسلبية الغرام والفطريات مع غلبه للعنقوديات المذهبة.

معظم الأطفال يصلون أخيرًا لمرحلة تعرف بالمرحلة المتسارعة والمعروفة أيضًا بمتلازمة الشبيهة باللمفوما هذه المرحلة الشديدة من المرض قد يحرضها خمج فيروسي عادة فيروس ابشتاين بار (EBV)، في المرحلة المتسارعة تنقسم خلايا كريات الدم البيضاء المعيبة بشكل غير مسيطر عليه وتغزو الكثير من أعضاء الجسم، والطور المتسارع مترافق مع حمى ونوبات من النزف غير الطبيعي، أخماج شديدة قد تكون مهددة للحياة، وفشل الأعضاء، هذه المشاكل الطبية هي عادة مهددة للحياة في مرحلة الطفولة، ولا يوجد معالجة خاصة، تبين أن زرع نقي العظام كان ناجحًا في عدد من المرضى، وتعالج الأخماج بالمضادات الحيوية ويتم نزح الخراجات جراحيًا عندما يكون ذلك مناسبًا.

متلازمة غريسللي Griscelli Syndrome (GS)

إن متلازمة غريسللي نادرة، تنتقل بصفة جسدية متنحية، ينتج عنها صباغ مخفف للشعر وللجلد، وجود كتل كبيرة من الصباغ في ساق الشعيرة، وتراكم الميلاتوزوم في الخلايا الملانية، وهناك ثلاثة أنواع مختلفة من المتلازمة، كل واحد منها سببه خلل في جين مختلف، والنمط الثاني من المتلازمة سببها طفرة في جين (RAB27A) وهو الوحيد بين الأنماط الثلاثة الذي فيه مرض عوز مناعي أولي، ووصف غريسللي لهؤلاء الأطفال المصابين باضطراب GS مشابه لمتلازمة شيدياك هيغاشي في الأعراض حيث يظهر مهق جزئي مع أخماج تقيحيه متكررة، نوبات حمى شديدة، نقص العدلات، ونقص الصفيحات بالرغم من وجود عدد كاف من الخلايا اللمفاوية البائية والتائية إلا أن المرضى لديهم نقص الجلوبيولين جاما، ونقص إنتاج الأضداد، و عدم المقدرة على إحداث الإستجابة التحسسية الجلدية المتأخرة اوالقدرة على رفض الطعم الجلدي.

اختلافات متلازمة غريسللي عن متلازمة شيدياك هيغاشي هي التالي:

- الشكل السوي لكريات الدم البيضاء عديدة شكل النواه و غياب الحبيبات الكبيرة فيها.
- وجود فعالية طبيعية للبروتياز النوعي في خلايا كريات الدم البيضاء.
- الخصائص الظاهرية الشكلية من نقص التصبغ تميز هذا الاضطراب عن غيرها من الإضطرابات الصباغيه (التصبغية للجلد) عند البشر.

والنمط الثاني من المتلازمة مع مهق جزئي وتلف مناعي هو اضطراب عوز مناعة خطير، حيث إن كثير من المرضى يطورون متلازمة بلعمة الكريات الحمراء أو ابتلاع كريات الدم (حيث تقوم خلايا الكريات الدم البيضاء باستهلاك خلايا الدم الأخرى) مؤدية للوفاة في غياب زرع نقي العظام؛ لأن الإنذار سيء يوصى بشدة بإجراء زرع نقي العظام مبكرًا في هذا النمط.

والأنماط الثلاثة لمتلازمة غريسللي حيث يمثل النمط الأول نقص الميلانين في الجلد مع عيب عصبي بدئي خلقي ولكن بدون خلل مناعي أو تظاهرات متلازمة بلعمة الكريات الحمراء مترافق مع عيب في جين (MYO5A).

متلازمة غريسللي مع اضطراب مناعي أو متلازمة غريسللي النمط الثاني سببه طفرة في الجين (RAB27A)، متلازمة غريسللي النمط الثالث تتميز بنقص الميلانين بدون تظاهرات مناعية أو عصبية، سببه طفرة في جين الميلانوفللين (MLPH).

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.

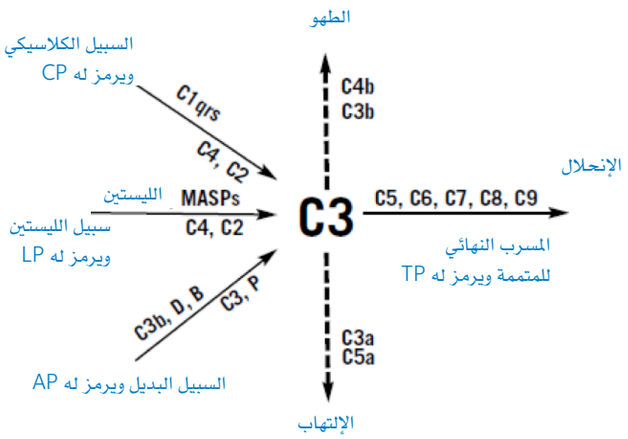
وصف جهاز المتممة وسبلها:

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 الجلوبيولينات 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 الجلوبيولينات المناعية مثل الكريوجلوبيولين.
وبروتينات المتممة التي لها دور في السبيل الكلاسيكي هي (C4 و C2 وC1s 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 نادر 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 مُثبتَة 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 عديدة 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 أمثلة 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.

الفصل (17)

متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي ي (E)

Hyper IgE Syndrome (HIES)

متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (ي) هو داء عوز مناعة أولي نادر يتميز بالأكزيما وخراجات جلد متكررة بالعنقوديات، وأخماج رئة متكررة، وارتفاع عدد الحمضات في الدم، وارتفاع مستوى الجلوبيولين 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 الجلوبيولين المناعي (ي)

هو عوز مناعة أولي نادر يتميز بأكزيما متكررة، خراجات جلدية، أخماج رئوية ارتفاع حمضات الدم، ونسبة عالية من الجلوبيولين 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 الجلوبيولين المناعي (ي) وزيادة عدد الحمضات لكن أيضًا تظهر لكل منها أعراض سريرية مميزة ومسار مرضي وناتج نهائي مختلف.

قصة متلازمة فرط الجلوبيولين 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 الجلوبيولين المناعي (ي)، وبعد هذا التقرير، وُجِدَ ارتفاع الجلوبيولين 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 الجلوبيولين المناعي (ي).

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

الأعراض السريرية لمتلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (ي)

متلازمة فرط الجلوبيولين 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 الجلوبيولين 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 الجلوبيولين (ي) فإن أولئك المصابون بالنمط الثاني ذو الوراثة الجسمية المتنحية لا تظهر عليهم أعراض اضطرابات في النسيج الضام أو الهيكل العظمي.

الإصابة الجلدية في متلازمة فرط الجلوبيولين 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 ثابتة ومن الصعب علاجها عادة بالأدوية المناسبة، وأخماج الجلد والأظافر بالمبيضات شائعة في النمطين.

إصابة الرئتين في متلازمة فرط الجلوبيولين 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 الأشخاص 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 الجلوبيولين 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 الجلوبيولين 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 الجلوبيولين المناعي (ي) ذو الوراثة المتنحية DOCK8 لا يحدث لديهم خلل في بزوغ الأسنان.

أعراض سريرية أخرى في متلازمة فرط الجلوبيولين 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 الجلوبيولين المناعي (ي)

يؤثر كل من عوز (STAT3) النمط الأول وعوز (DOCK8) النمط الثاني على الجهاز المناعي ويسبب اضطرابات مناعية، ازدياد تراكيز الجلوبيولين 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 الجلوبيولين (ج، آ، م) المصل فهي طبيعية، بالرغم من أن بعض الأشخاص المصابين بالنمط الأول لديهم عوز في واحدة أو أكثر من الفئات الفرعية من الجلوبيولين المناعي جاما 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 الجلوبيولين (م) مصلية منخفضة ويفشلون في الاستجابة المناعية بالأضداد النوعية بعد اللقاح.

تشخيص متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (ي)

يمكن وضع تشخيص المتلازمة على أساس مزيج من مؤشرات مخبرية وسريرية في النمطين، وارتفاع مستوى الجلوبيولين 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 الجلوبيولين 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 الجلوبيولين 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 الجلوبيولين 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 الجلوبيولين 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 الجلوبيولين 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 الأقارب) 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 الجلوبيولين 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 بشدة ولكن هناك إجماع عام يؤيد إعطائها ضد المكورات العنقودية المذهبة في نمطي متلازمة فرط الجلوبيولين 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 أو 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 بالجلوبيولين المناعي عند هؤلاء المرضى، وأما دور الانترفيرون جاما أو العامل المثير لمستعمرة الحبيبيات (G-CSF) أو الأدوية المناعية الأخرى، فلم يثبت لها دور في فرط الجلوبيولين المناعي (ي)، زرع نقي العظام هو علاج شاف للمصابين بالنمط الثاني المتنحي مع عوز (DOCK8) ويوصى به بسبب شده المرض وخطورة تطور اختلاطات قاتلة 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 الجلوبيولين المناعي (ي)

مرضى النمطين يتطلبون متابعة طبية و مراقبة حذرة ومستمرة للأخماج، أو تطور 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.

الفصل (18)

خلل المناعة غير النوعية

Innate Immune Defects

أدواء عوز المناعة الأولية هي اضطرابات يوجد فيها فقد لجزء من الجهاز المناعي للجسم أو أن هذا الجزء لا يعمل بشكل مناسب، وهذه الاضطرابات يمكن تقسيمها إلى مجموعتين:

1. الحالات الأقل شيوعًا مع عيوب في جهاز المناعة غير النوعي وهو يتألف من خلايا وآليات تدافع عن الجسم ضد الأخماج بطريقة غير نوعية.

2. عيوب في جهاز المناعة التكيفي والتي فيها الدفاع يتم بطريقة أكثر نوعية بواسطة الخلايا التائية والخلايا البائية المنتجة للأضداد.

هذا الفصل يركز على اضطرابات المناعة غير النوعية التالية فقط:

- المستقبلات المشابهة لسيقان القطن Toll-Like Receptor (TLR)
- الخلايا اللمفاوية القاتلة بطبيعتها (Natural Killer (NK)
- خلل حلقة الانترفيرون جاما والانترلوكين 12 (INF-Y/IL-12)

المناعة التكيفية مقابل المناعة غير النوعية
Innate Versus Adaptive Immunity

إن الآليات التي يعمل عبرها الجهاز المناعي التكيفي والجهاز المناعي غير النوعي مختلفة، واستجابات المناعة غير النوعية هي تلك التي تعتمد على الخلايا التي لا تحتاج "للتدريب" لكي تقوم بعملها، وهذه الخلايا تشمل الخلايا المعتدلة والخلايا وحيدة النواة والخلايا اللمفاوية القاتلة بطبيعتها والخلايا الأسسة والخلايا البدينة وبروتينات المتممة، والاستجابة غير النوعية للأخماج تحدث بسرعة وبشكل موثوق ويعتمد عليه، حتى الرضع الصغار لديهم استجابات مناعية غير نوعية ممتازة.

الجهاز المناعي غير النوعي يميز الميكروبات عن طريق فئة من البروتينات الموجودة على الخلايا تسمى مستقبلات التعرف النموذجية النمطية (PRRs- Pattern Recognition on Receptors) والتي ترتبط ببروتينات فريدة لكائنات حية دقيقة مختلفة، وفئة كبرى من تلك المستقبلات تسمى (TLRs-Toll-Like Receptors) وهي عبارة عن مستقبلات زغبية تشبه ساق القطن، ومن هنا جاء الاسم، وهي جزيئات توجد على سطح الخلية وتمتد إلى داخل الخلايا.

الاستجابة المناعية التكيفية تشكل المجموعة الثانية من الاستجابة المناعية، هذه الاستجابات تشمل الخلايا التائية والخلايا البائية، وهناك نوعان من الخلايا يتطلبان التدريب أو التعليم لكي تتعلم أن لا تهاجم خلايانا نحن (خلايا الذات) ولتصبح أكثر فعالية في التخلص من الجراثيم الغازية، وعلى عكس جهاز المناعة غير النوعي فإن استجابات المناعة التكيفية تتعرف وتميز الميكروبات بمستقبلات خاصة موجودة على الخلايا التائية والخلايا البائية، ومميزات الاستجابة التكيفية هي ذاكرتها الطويلة الأمد وقدرتها على التغير والتكيف بهدف التعرف على الجراثيم الجديدة، وكل من الخلايا اللمفاوية التائية والخلايا اللمفاوية البائية تتطلب مُستَقبلاً خاصًا خلال التطور، وهذا المُستَقبل يستطيع الاستجابة لميكروب معين وبشكل نوعي، كمجموعة، الخلايا التائية والخلايا البائية قادرة على التمييز الفعلي لكل الميكروبات أو المستضدات الأخرى الموجودة في الطبيعة.

المُستَقبلات الشبيهة بأعواد القطن
(TLRs) Toll-like Receptors

يوجد عشرة مستقبلات بشرية من (TLR1) وحتى (TLR10) حيث تتعرف على الميكروبات بالتزاوج وتشكيل ثنائية مع الميكروب، وبعد التعرف على الجزيء الموجود على الميكروب تبدأ المستقبلات بسلسلة من التفاعلات الكيمائية التي تسمح للإشارات بالدخول إلى الخلية المناعية غير النوعية وتسمح لها بالعمل على قتل الميكروب، إذا كان هناك عيب في واحد أو أكثر من هذه الجزيئات الكيميائية فإن خلية المناعة غير النوعية لا تقدر على قتل الميكروب ويحدث لدى المريض أخماج متكررة.

إن أزواج المستقبلات مثل (1 و2 TLR أو 2 و6 TLR) تُمَيِّز وتتعرف على الجرثوم مثل الجراثيم التي تسبب السل، والمستقبل(TLR3) يميز فيروسات معينة، والمستقبل(TLR4) يميز جزيئات معينة على جراثيم موجودة في السبيل المعدي المعوي مثل العصيات الكولونية (E.coli) الايشريشيا كولاي، والمستقبل (TLR5) يميز المواد المشابهة للزغابات "Whip" على الجراثيم، وهذه تسمى بالفلاجيلا " Flagella"، والمستقبلات (TLR7 ،8،9) تميز فيروسات معينة مثل الأنفلونزا وفيروس عوز المناعة البشري (الإيدز) ووظيفة (TLR10) مجهولة حتى الآن، وفي السنوات الأخيرة تم التعرف على عدة أعواز في المستقبلات عند مرضى يحدث لديهم أخماج متكررة، ومعرفة وظيفة هذه المستقبلات وفر أساسًا مهمًا لتشخيص ومعالجة هذه الاضطرابات.

عوز المستقبلات الشبيهة بسيقان القطن (TLRs)

كما وصف سابقًا فإن المستقبلات هي بروتينات توجد على سطح الكثير من أنواع خلايا كريات الدم البيضاء والتي تتفاعل مع البروتينات الموجودة على العديد من الميكروبات. عند الارتباط بهذه الميكروبات ترسل ال TLRs رسائل داخلية لنواة الخلية لتفرز سيتوكينات والتي تحرض الجهاز المناعي على قتال الكائنات الدقيقة الغازية. السيتوكينات هي بروتينات هامة في الجسم تعمل كهرمونات للجهاز المناعي. تُنتَج كاستجابة لتهديد وتمثل شبكة اتصالات للجهاز المناعي، وفي بعض الحالات، خلايا الجهاز المناعي تتواصل باللمس المباشر لبعضها البعض، لكن عادة تتواصل الخلايا بإفراز السيتوكينات والتي تمكنها من التأثير على الخلايا الأخرى؛ إما موضعيًا أو عن بعد، وهناك عدة عائلات من السيتوكينات سنذكر منها اثنين، عائلة الانترلوكينات (ILs) وهي من الرقم (1) إلى الرقم (37) وعائلة الانترفيرونات)، وصفت أوليًا بقدرتها على التداخل مع تكاثر الفيروسات، وتشمل الانترفيرون ألفا، الانترفيرون بيتا، الانترفيرون جاما.

وصفت عدة أعواز مناعية في المستقبلات تكون فيها البروتينات الخلوية التي يفترض أن تنقل الرسائل من المستقبلات إلى النواة غير سوية، وهذه العيوب في الإشارات ينتج عنها فشل إنتاج السيتوكين استجابة للخمج الجرثومي، اثنان من هذه الاضطرابات سميت بعوز (MyD88) وعوز(IRAK-4)، والاضطرابات الأخرى من هذا النوع تشمل عوز(UNC93) وطفرات المستقبل (TLR3) وعسر تنسج الجلد مع عوز المناعة (EDA-ID) وهو اضطراب مرتبط بالصبغي (X) مترافق مع عيب في الجين المسمى نيمو (راجع فصل متلازمة عوز نيمو NEMO).

العرض السريري لأعواز المستقبل (TLR)

العرض النموذجي لأعواز المستقبل هو زيادة التأهب للأخماج الجرثومية أو الفيروسية. خلل الجهاز المناعي غير النوعي يؤدي دورًا كبيرًا أيضًا في التحسس والربو، التصلب العصيدي وخمج بفيروس عوز المناعة المكتسب (الإيدز)

عوز بروتين الاستجابة التمييزية النقوية MyD88

كل المستقبلات عدا المستقبل (TLR3) تستخدم بروتين إشارة يسمى MyD88 (بروتين الاستجابة التمييزية النقوية البدئية من نوع 88) يسمح هذا البروتين لخلية الجهاز المناعي غير النوعية بأن تعمل بشكل طبيعي، وأول وصف له عند 9 أطفال يعانون من تشكل قيح شديد ومتكرر وأخماج جرثومية قيحية، وهؤلاء الأطفال كانوا متأهبين للأخماج الغازية مثل المكورات الرئوية، العنقودية المذهبة، والعصيات الزرق من نوع الزائفة الزنجارية لكن لديهم مقاومة طبيعية للجراثيم والفيروسات والفطريات والطفيليات الشائعة الأخرى، ويتحسن التأهب للخمج بتقدم العمر عند هؤلاء المرضى، وذلك بالرغم من أن مستويات البروتين 88 لم تتبدل مما يدل على أن وظيفته يمكن استبدالها بأجهزة أخرى بنضوج الجهاز المناعي، والخلل عند الأطفال المصابين بهذا الاضطراب أظهر وراثة جسدية متنحية.

عوز بروتين IRAK4

خلل برتين إشارة آخر مع نمط سريري مشابه يشبه عوز البروتين 88 يسمى بعوز (IRAK4)، والمرضى به يصابون بأخماج شديدة متكررة (التهاب نسيج خلوي جلدي، التهاب مفاصل، التهاب سحايا، ذات عظم ونقي، خراجات في الأعضاء، وانتان دم أو ما يسمى بتعفن الدم) يسببها بشكل أساسي المكورات العنقودية المذهبة والمكورات الرئوية والعصيات الزرق (الزائفة الزنجارية)، وتقرير واحد وصف أخماج جرثومية متكررة غالبًا تتوضع في السبيل التنفسي العلوي والجلد، ولم يصب أي مريض بأخماج فيروسية أو أخماج فطرية أو طفيلية شديدة.

أخماج المكورات الرئوية الشديدة تسببت في معظم الأمراض وكانت سبب الوفاة في 33% من المرضى، وحدثت الأخماج الغازية قبل عمر السنتين بنسبة 88٪، ويبدو أن الحالة السريرية للمرضى المصابين بعوز (IRAK4) تتحسن مع تقدم العمر، بغض النظر عن المعالجة وهذا ما يشبه المرض بخلل وعوز البروتين 88.

عوز البروتين (UNC93B) وطفرات المستقبل (TLR3)

إن البروتين (UNC93B) هو جزء آخر للإشارة، فله دور في إنتاج الانترفيرون المهم لقتل الفيروسات، ومرور الإشارات عبر المستقبلات (TLR3،7،8،9) بشكل طبيعي يسبب إنتاج الانترفيرونات، وذلك بعد ارتباط المستقبل مع تركيبة (RNA) التابعة للفيروس، وهذا العوز يؤدي إلى التأهب لالتهاب الدماغ المسبب بفيروس الحلأ البسيط (هو الفيروس الذي يسبب عقبولة الشفة) بسبب نقص إنتاج الانترفيرونات في الجهاز العصبي المركزي.

أعواز الخلية القاتلة بطبيعتها (NK)

الخلايا القاتلة بطبيعتها (NK) هي من خلايا المناعة غير النوعية الضرورية لقتل الخلايا المصابة بالفيروسات أو الخلايا الخبيثة السرطانية، وسميت كذلك لأنها تقتل الخلايا بدون التحسيس أو التعرف السابق اللازم للخلايا التائية السامة للخلية (جزء من المناعة التكيفية)، وتوجد بأرقام منخفضة في مجرى الدم والأنسجة، وهي تقتل الخلايا المصابة بالفيروس عبر إدخال بروتينات سامة إلى داخل أغشية الخلايا المصابة وهي هامة بشكل خاص في الدفاع ضد فيروسات الحلأ، وهذه العائلة من الفيروسات تشمل فيروس الحلأ البسيط (التي تسبب عقبولة الشفة والحلأ التناسلي)، وفيروس أبشتاين بار (الذي يسبب داء وحيدات النوى الخمجي) وفيروس الحماق (الذي يسبب جدري الماء والحلأ النطاقي).

أعواز الخلية القاتلة بطبيعتها تم تقسيمها إلى فئتين:

1. خلل كمي: مع نقص أعداد الخلايا القاتلة بطبيعتها في الدم المحيطي.
2. خلل نوعي: مع أعداد طبيعية من الخلايا القاتلة بطبيعتها ولكن وظيفتها غير سوية.

أعواز الخلية القاتلة بطبيعتها في الفئة الأولى (الخلل الكمي) سميت "أعواز الخلية القاتلة بطبيعتها الكلاسيكية" وتلك التي في الفئة الثانية (الخلل النوعي) سميت " أعواز الخلية القاتلة بطبيعتها الوظيفية " وهناك سببان وراثيان لعوز الخلايا القاتلة بطبيعتها تم التعرف عليهما، النوع الأول الوراثة فيه جسدية متنحية وفيها خلل وظيفي في (CD16) (إحدى علامات الخلية القاتلة بطبيعتها) والنوع الثاني جسدي سائد وفيها طفرة في (GATA2) مسببة عوز الخلايا القاتلة بطبيعتها الكلاسيكي (نقص عدد الخلايا القاتلة بطبيعتها).

خلل الإنترفيرون جاما (INF-δ) وإشارات الانترلوكن ١٢ (IL-12)

مسبب الإنترفيرون جاما وإشارات الإنترلوكن 12 هو سبيل كبير يمكن فيه أن تقوم الخلايا في الجهاز المناعي غير النوعي بقتل الجراثيم التي توجد داخل الخلايا مثل جراثيم السل، وذلك بالتعاون مع الخلايا التائية للجهاز التكيفي لتحرض على إنتاج الانترفيرون جاما، وأعواز هذه السبل هي اضطرابات جينية نادرة تتميز بزيادة الأهبة للإصابة بالمتفطرات (عائلة من الجراثيم التي تسبب السل والأخماج المتعلقة به) وأخماج السالمونيلا، وكثير من الرضع المصابين بهذا المرض يمرضون بعد التطعيم بلقاح السل الحي (BCG) الذي يعطى روتينيًا عند الولادة في الكثير من الدول ولكنه لا يعطى في الولايات المتحدة الأمريكية، ولوحظ لدى مرضى آخرين أخماج جلدية، وتضخم عقد لمفاوية أو أخماج السبيل الدموي (خمج الدم) مع تضخم الكبد والطحال.

تشخيص خلل المناعة غير النوعي

معظم المرضى المصابون بخلل الجهاز المناعي غير النوعي لديهم أجهزة مناعية تكيفية سليمة مع جلوبيولينات مناعية طبيعية وأضداد وخلايا تائية طبيعية عدا ازدياد نمط من خلايا كريات الدم البيضاء يسمى الحمضات، قد يوجد أيضًا ارتفاع مستويات الجلوبيولين المناعي (ي)، ويوضع التشخيص عادة بقياس إنتاج السيتوكين بواسطة خلايا كريات الدم البيضاء، وتفعل هذه الخلايا بواسطة منتجات جرثومية تنبه الخلايا، اختبار وظيفة المستقبل أصبح متوفرًا في المختبرات التجارية الكبيرة، ويجب إثبات الاختبارات غير الطبيعية بإعادة الاختبار، الاختبار غير الطبيعي الثابت قد يليه اختبارات جينية خاصة.

معالجة خلل المناعة غير النوعية

المعالجة المعتادة لهذا الخلل هو المضادات الحيوية لمعالجة الخمج الحاد، ويستخدم أيضًا المعالجة الوقائية بالمضادات الحيوية، البعض أيضاً وصف المعالجة بالجلوبيولين المناعي كوقاية من الأخماج.

المعالجات الجديدة لخلل الجهاز المناعي غير النوعي تشتمل علاجات تعتمد على المستقبلات الشبيهة بسيقان القطن (TLR-Based Therapies)، وهناك العديد من المعالجات الجديدة قيد الاستخدام والاختبار ويستخدم المعلومات البيولوجية الجديدة المعروفة عن المستقبلات الشبيهة بسيقان القطن.

مقويات أو منبهات (TLR7) هي أدوية تبطئ من نمو الخباثات وتثبط التكاثر الفيروسي، فدواء الإيميكيمود (Imiquimod) منبه صناعي (TLR7)، وهو فَعَّال موضعيًا على سرطان الخلايا القاعدية والثآليل التناسلية، ودواء الإيساتوريبين (Isatoribine) هو منبه آخر (TLR7) يستخدم لمعالجة التهاب الكبد (C)، وتشتمل منبهات (TLR9) على (CpG DNA) أجزاء من(DNA) تحرض تفعيل(TLR9) لتقاتل الفيروسات عندما تضاف إلى لقاح التهاب الكبد (Engerix-B B) فإنها قد تقوي وتضخم الاستجابة للقاح، قد تكون ذات قيمة في زيادة أو تضخيم معالجة السرطان.

التوقعات للمرضى المصابين بخلل المناعة غير النوعي

المرضى بخلل المناعة غير النوعية أصبحوا يشاهدون بتواتر أعلى حيث إن هذه الأمراض نادرة، وتم التعرف عليها حديثًا، فالعقابيل طويلة الأمد لم تُعرَف بعد، وهناك تنوع في شدة هذا المرض وكل الاختلاطات التي قد تحدث لم تعرف بعد، ومن الأفضل استشارة أخصائي مناعة فلديه خبرة في هذا المجال.

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 جاما "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 أجهزة 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 الجلوبيولين المناعي (م) أو (آ) لكن ليس كليهما، وارتفاع (م) ليس عادة بنفس مستوى الارتفاع في متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (م)، والمرضى أيضًا لديهم انخفاض الجلوبيولين المناعي (ج) و(ي) لكن من الهام ملاحظة أن المرضى لديهم مستويات طبيعية من كل الجلوبيولينات 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 الجلوبيولين 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 الجلوبيولين 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.

قاموس المصطلحات Glossary

- متلازمة نقص المناعة المكتسبة (AIDS): هو مرض نقص مناعة ثانوي ليس أولي وينتج عن الإصابة بفيروس (Hiv).
- حاد (Acute): هي كلمة تستخدم لوصف شدة المرض، وغالبًا قصيرة الأمد وذات بدء حديث.
- الأدينوزين دي ميناز (ADA): إنزيم أساسي لتطور الجهاز المناعي.
- غياب الجلوبيولين جاما (Agammaglobulinemia): الانعدام التام تقريبًا للجلوبيولين المناعي والأجسام المضادة.
- بزل السائل الأمنيوسي (Amniocentesis): سحب كمية من السائل الأمنيوسي المحيط بالجنين قبل الولادة بهدف إجراء الدراسات الجينية عليه.
- التأق (Anaphylaxis): ارتكاس وتفاعل تحسسي مهدد للحياة.
- الأندروجين (Androgen): الهرمون الذكري.
- فقر الدم (Anemia): هي حالة تنقص فيها الكريات الحمراء في الدم أو الهيموجلوبين أو حجم الدم الكامل.
- الأضداد (Antibodies): جزيئات بروتينية تنتج وتفرز من الخلايا المناعية (الخلايا البائية والخلايا البلازمية) استجابة لمحفزات من قبل المستضدات، وظيفتها الأساسية محاربة الجراثيم والفيروسات والسموم وغيرها من المواد الغريبة عن الجسم.
- الرشاشية (Aspergillus): هي نوع من الفطريات تشكل مشكلة لمرضى الداء الحبيبي المزمن (Cgd) وبعض عيوب الخلايا التائية بشكل خاص.
- المستضد (Antigen): هي أي مادة أجنبية يستنفر(يحفز) دخولها الجسم استجابة مناعية، الاستجابة المناعية تتضمن عادة كلاً من الخلايا اللمفاوية التائية والخلايا اللمفاوية البائية.
- الرنح (Ataxia): عدم ثبات المشي ناتج عن إصابة عصبية (مشية غير مستقرة)
- أضداد ذاتية (Autoantibody): الأجسام المضادة التي ينتجها الجسم وتهاجم الجسم نفسه سواء الخلية أو منتجاتها.
- أمراض المناعة الذاتية (Autoimmune Disease): هو المرض الناتج عن مهاجمة الجهاز المناعي للجسم نفسه، فيهاجم نفسه وأنسجته.
- الوراثة الجسمية المتنحية المقهورة والصاغرة (Autosomal Recessive Inheritance): هي نوع من الوراثة حيث يورث المرض فيها من كلا الوالدين.
- الجسمية (Autosomes): أي كروموسوم آخر غير الكروموسوم الجنسي.
- البكتيريا أو الجرثوم (Bacteria): كائنات حية دقيقة وحيدة الخلية تشاهد فقط تحت المجهر، على الرغم من وجود الآلاف من الأنواع المختلفة من البكتيريا في البيئة حولنا وفي أجسامنا، إلا أن عدد قليل منها يسبب المرض عند البشر، المرضى الذين يعانون من أنواع معينة من خلل المناعة قد يعانون من مشاكل بسبب أنواع معينة من الجراثيم التي هي عادة غير ممرضة في الأشخاص ذوي المناعة الطبيعية، وبالمقابل هناك جراثيم تصيب ذوي المناعة الطبيعية وعند معوزي المناعة ولكن المجموعة الأخيرة تكون الإصابة فيها أشد، وهناك صعوبة في التخلص من العدوى، ولذا فإن الإصابة قد تتطور إلى تلف في العضو أو عقابيل خطيره أخرى.
- الخلايا البائية (B-Lymphocytes) "B-Cell": هي كريات دموية بيضاء من الجهاز المناعي منشأها نقي العظم، وتشارك في إنتاج الأجسام المضادة.
- نقي العظام (Bone Marrow): نسيج رخو يقع في المراكز الجوفاء من معظم العظام يحتوي على خلايا في طور النمو وهذه الخلايا هي طلائع الكريات الحمراء والبيضاء والصفيحات وخلايا الجهاز المناعي.
- براديكينين «موسع وعائي ومقلص للعضلات» (Bradykinin): هو ببتيد يسبب توسع الأوعية الدموية مما يسبب هبوط الضغط الدموي.
- توسع القصبات (Bronchiectasis): هو تمدد واضطراب في بنية القصبات يؤدي إلى تشكل أكياس رئوية وهو غالبًا ما يكون نتيجة لالتهاب قصبات مزمن متكرر بالجراثيم.
- كشف الحامل (Carrier Detection): هو كشف الصفة الجينية في شخص يحمل السمة في جيناته ولكن ليس لديه المرض.

- رابط CD40 (Ligand CD40): هو بروتين موجود على سطح الخلايا التائية، وبعض الأشخاص الذين لديهم متلازمة فرط الجلوبيولين المناعي (م) "Igm" ، هؤلاء لديهم عوز في هذا البروتين
- المناعة الخلوية (Cellular Immunity): هي حماية مناعية مقدمة عن طريق العمل المباشر لبعض الخلايا المناعية وغالبًا ما تمثل المناعة المقدمة عبر الخلايا التائية.
- الكروموسومات (Chromosomes): هياكل مادية في نواة الخلية تحمل الجينات، كل خلية في الإنسان لديها 23 زوج من الكروموسومات.
- مزمن (Chronic): هو مصطلح يستخدم في وصف مرض أو التهاب قد يكون متكرر الحدوث أو يستمر لفترة طويلة
- أخذ عينة من الزغابات المشيمية (Chorionic Villus Sampling) "CVS": هي أخذ عينة من المشيمة النامية في الرحم وذلك من أجل إجراء الاختبارات الجينية قبل الولادة
- نقص المناعة المشترك (Combined Immunodeficiency) "CID": هي حالة نقص مناعة يكون فيها كلا الخلايا التائية والخلايا البائية غير كافية أو غير فاعلة.
- المتممة (Complement): سلسلة من البروتينات في الدم، تعمل في تسلسل واضح للتأثير وتدمير البكتيريا والفيروسات والفطريات.
- تعداد الدم الكامل (Complete Blood Count) "CBC" : هو فحص دم يشمل تعداد منفصل لكل من الكريات الحمراء والبيضاء.
- خَلقِي (Congenital): يوجد عند الولادة.
- الأقارب Consanguineous: ينحدر من عائلة واحدة أو أن الأجداد متشاركون
- دم الحبل السري (Cord Blood): الدم المأخوذ من المشيمة عند الولادة.
- المستخفيات (Cryptosporidium): كائن حي يمكن أن يسبب أعراض معدية معوية ومرض كبدي وقد يوجد في مياه الشرب.
- سيتوكين (Cytokines): هي بروتينات تفرز من قبل الخلايا وتؤثر على نشاط الخلايا الأخرى وتعتبر مهمة في السيطرة على الاستجابة الالتهابية ومثالها الآنترلوكين الآنترفيرون.
- الحمض الريبي النووي المنزوع الأكسجين (Deoxyribonuclic Acid) "DNA": توجد في نواة الخلية وهي تحمل المعلومات الوراثية».
- الأكزيما(Eczema): هي إلتهاب جلد مع إحمرار وحكة وتقشر.
- جهاز الغدد الصم(Endocrine System): هي سلسلة من الغدد في الجسم تفرز الهرمونات
- فرط الحمضات (Eosinophilia): هو زيادة عدد الكريات البيضاء المحببة والتي تصطبغ بالأيوزين والتي تظهر مع بعض أمراض الحساسية وأمراض الطفيليات.
- المرض المترافق بالحمى يسمى (Febrile Illness).
- الفيكولينات (Ficolins): هي جزيئات خلطية من الجهاز المناعي غير النوعي تتعرف على جزيئات السكاكر السكريات (الكربوهيدرات) الموجودة على العامل الممرض وعلى الخلايا المتنخرة والخلايا الميتة بالبرمجة الذاتية (Apoptotic).
- الفطر(Fungus): هو عضو في صنف الكائنات الحية الدقيقة البدائية نسبيًا وتشمل الفطر المشروم والخميرة والعفن.
- الجلوبيولين جاما (Gamma Globulin): هو جزء من بروتين الدم ويحوي الجلوبيولينات المناعية أو الأضداد.
- الآنترفيرون جاما (Gamma Interferon): هو سيتوكين يفرز في المقام الأول من الخلايا التائية ويحسن قتل البالعات للبكتيريا يستخدم في علاج الداء الحبيبي المزمن (CGD).
- الجين (Gene): وحدة من المادة الوراثية (DNA).
- اختبار الجينات (Gene Or Genetic Testing): هو اختبار لتحديد فيما إذا كان الفرد يمتلك جين معين أو سمة وراثية.
- العلاج الجيني (Gene Therapy): علاج للأمراض الوراثية عن طريق توفير الشكل الصحيح والطبيعي من الجين الشاذ الذي يسبب المرض ثم حقنه للمريض بهدف العلاج.
- مرض الطعم ضد المضيف (Graft-Versus-Host-Disease) "GVHD": هو المرض الناتج عن مهاجمة الخلايا المناعية المزروعة لأنسجة المستلم أو المضيف.

- رفض الطعم المزروع (Graft Rejection): هي الاستجابة المناعية للمتلقي تجاه العضو المزروع مما يؤدي إلى رفض الجسم للعضو أو النسيج المزروع.
- الخلايا المحببة (Granulocyte): هي خلايا كريات دم بيضاء وجزء من الجهاز المناعي تتميز بالقدرة على بلعمة المواد الأجنبية ومثالها كريات الدم البيضاء المعتدلات والحمضات والأسسات
- الورم الحبيبي (Granuloma): هي كتلة من النسيج الحبيبي، تنتج عادة عن خمج أو التهاب أو استجابة لوجود مادة غريبة في الجسم.
- النمط المفرد (الفرداني) "Haplotype": هي مجموعة من المحددات الوراثية الموجودة على كروموسوم واحد، وغالبًا ما يستخدم لوصف سلسلة من الجينات تتجمع على الكروموسوم البشري السادس (6) والذي يحدد معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) والمستضدات النسيجية المشاركة في نوعية النسيج "Tissue Type" والمهمة في زرع الأعضاء وزرع نقي العظم (النخاع العظمي).
- الخلية التائية المساعدة (Helper Lymphocytes) "Helper T-Cells": مجموعة فرعية من الخلايا اللمفاوية التائية، تساعد الخلايا اللمفاوية البائية والخلايا اللمفاوية التائية للعمل بشكل أمثل.
- الطفرة متخالفة اللواقح (Heterozygous Mutation): كل خلية في الجسم (عدا الخلايا الجنسية مثل البويضة والمني) هي ثنائية الصيغة الصبغية (Diploid) لديها نسختين من كل جين؛ أي من هذين الجينين قد يحوي طفرة (تغير)، وإذا كان واحد من هذين الجينين يحوي طفرة والأخرى لا تحوي طفرة عندها تسمى طفرة متخالفة اللواقح.
- مستضدات التوافق النسيجي (Histocompatiblity Antigens): هي مواد كيميائية توجد على سطح العديد من خلايا الجسم ومن ضمنها الخلايا المناعية، هذه المواد فريدة من نوعها نسبيًا لكل شخص وهي المسؤولة عن ما يسمى بالنمط النسيجي لكل شخص منا.
- الطفرة متماثلة اللواقح (Homozygous Mutation): كل خلية في الجسم (عدا الخلايا الجنسية مثل البويضة والحيوان المنوي) لديها نسختين من كل جين وأي من هذه الجينات قد تحوي طفرة جينية (تغير) إذا كان كلا النسختين من الجينات تحوي الطفرة نفسها عندها تسمى بالطفرة متماثلة اللواقح.
- المناعة الخلطية (Humoral Immunity): هي الحماية المناعية التي تقدمها العوامل القابلة للذوبان، مثل الأجسام الضدية (الأضداد) التي تدور في سوائل الجسم.
- نقص كالسيوم الدم (Hypocalcemia): هو التركيز المنخفض بشكل غير طبيعي لكالسيوم الدم
- نقص جاما جلوبيولين الدم (Hypogammaglobulinimia): هو المستوى المنخفض للجلوبيولينات المناعية أو الأضداد لمستوى أخفض من المستويات الطبيعية في الدم.
- قصور الغده جارات الدرق (Hypoparathyroidism): هو اضطراب في الغدة المجاورة للدرق في العنق، مما يؤدي إلى أن الغدة لا تنتج كمية كافية من الهرمون المجاور للدرق (PTH) وهو هرمون منظم للكالسيوم في الجسم.
- نقص تنسج (Hypoplasia): فشل جهاز أو جزء من الجسم في النمو أو التطور الكامل.
- الجلوبيولين المناعي (أ) "IgA": هو جلوبيولين يوجد في الدم و يفرز في الدموع واللعاب والأغشية المخاطية في السبيل المعدي المعوي والتنفسي.
- الجلوبيولين المناعي (د) "IgD": هو جلوبيولين مناعي لا تعرف وظيفته بشكل جيد حتى الآن.
- الجلوبيولين المناعي (ي) "IgE": هو جلوبيولين مناعي يوجد بكميات قليلة في الدم ومسؤول عن الارتكاس الأرجي.
- الجلوبيولين المناعي (ج) "IgG": هو النوع الأكثر وفرة (إنتاجًا) من الجلوبيولينات المناعية والأشيع، وظيفتها الأساسية ضد الجراثيم و بعض الفيروسات، وهي الجلوبيولين المناعي الوحيد العابر للمشيمة من الأم إلى الجنين.
- الجلوبيولين المناعي (م) "IgM": هو جلوبيولين مناعي موجود في الدم ووظيفته مشابهة للجلوبيولين المناعي (ج) في كثير من الحالات، لكنه يتشكل مبكرًا في الاستجابة المناعية (قبل IgG) وهو فعال جدًا في تفعيل المتممة.
- الاستجابة المناعية (Immune Response): هو استجابة الجهاز المناعي ضد المؤثرات والمواد الغريبة عن الجسم.

- مؤهل مناعيًا (Immunocompetent): هو الشخص أو الإنسان القادر على تطوير استجابة مناعية.
- منقوص المناعة أو غير مؤهل مناعيًا (Immunocompromised): حالة يكون فيها الجهاز المناعي للشخص ضعيف أو غائب، والأشخاص منقوصي المناعة هم أقل قدرة على محاربة الأخماج وذلك بسبب أن استجابتهم المناعية لا تعمل بشكل صحيح.
- نقص المناعة (Immunodeficiency): هي حالة اضطراب في الجهاز المناعي إما أن تكون خلقية بدئية أولية (موجودة عند الولادة) أو ثانوية مكتسبة، هذه الحالة تؤدي إلى منع الاستجابة المناعية الكافية.
- العلاج بإعطاء الجلوبيولين المناعي أو تعويض الجلوبيولين المناعي (Immunoglobulin Replacement Therapy): هو حقن الجلوبيولين المناعي وريديًا أو بالعضل أو تحت الجلد لتزويد الشخص ناقص المناعة بالأضداد التي لا يشكلها جسمه بسبب مرضه.
- الجلوبيولين المناعي (Immunoglobulins) "Ig": هو اسم آخر للأضداد الجسمية وهناك خمس أصناف لهذه الأضداد وهي الجلوبيولين المناعي (G وA وD وM وE)
- فترة الحضانة (Incubation Period): هي الفترة ما بين إصابة الفرد بالعامل الممرض وظهور أولى الأعراض الناتجة عن الإصابة.
- التطفير الإقحامي (إحداث طفره بالإقحام) "Insertional Mutagenesis": هي إحداث طفرة جينية عن طريق إدخال مادة وراثية جديدة في الجين الطبيعي.
- الرعاش القصدي (Intention Tremor): هو رعاش أطراف بطئ يزيد مع الحركة الطوعية ويشاهد في العديد من أمراض الجهاز العصبي.
- في المختبر (Invitro): هو إجراء الاختبار خارج الجسم الحي وهي تشير إلى عمليات أو دراسات تجرى في أنابيب الاختبار مثلاً.
- في الجسم الحي (Invivo): داخل الجسم الحي، وتشير إلى عمليات أو دراسات تجرى داخل الجسم
- إعطاء الجلوبيولين المناعي وريديًا (Intravenous Immunoglobulin Infusion) "IVIG": هو إعطاء الجلوبيولين جاما العلاجي في شكل حقن مباشر في الوريد.
- اللمفاويات القاتلة (Killer Lymphocytes): هي خلايا لمفاوية تائية تقتل مباشرة الكائنات الحية الدقيقة أو الخلايا المصابة بهذه الكائنات الحيه الدقيقة.
- الكينين (Kinin): هي أي عديد ببتيد تتشكل موضعيًا في الأنسجة وتسبب تمدد وتوسع الأوعية الدموية وتقلص العضلات الملساء.
- ابيضاض الدم (سرطان الدم) "Leukemia": نوع من السرطان يصيب وينشأ على حساب خلايا الدم البيضاء.
- كريات الدم البيضاء (White Blood Cells) "Leukocyte" : هي مجموعة من خلايا الدم (كريات الدم البيضاء) عديمة اللون. صغيرة تلعب دورًا رئيسيًا في الاستجابة المناعية في الجسم وهناك خمسة أنواع أساسية من الكريات البيضاء: الوحيدات النواه والخلايا اللمفاوية والمعتدلات والحمضات والأسسات.
- اللقاحات الحية (Live Vaccines): استخدمت الفيروسات الحية والجراثيم في تركيب بعض اللقاحات، اللقاحات الحية (وخاصة لقاح شلل الأطفال الحي المضعف المعطى عن طريق الفم) قد ينقل المرض (شلل الأطفال) إذا أعطيت لمرضى نقص المناعة.
- اللمف (Lymph): سائل يتألف من العديد من مكونات الجهاز المناعي وهو يتدفق في جميع أنحاء أنسجة الجسم عن طريق الغدد اللمفاوية (العُقَد اللمفية) والأوعية اللمفاوية.
- الغدد اللمفاوية (Lymph Nodes): هي أعضاء صغيرة بحجم حبة الفاصوليا الصغيرة في الجهاز المناعي وهي منتشرة بشكل واسع في الجسم، كل عقده لمفية تحتوي على العديد من الحجرات التي تحوي الخلايا اللمفاوية البائية والخلايا اللمفاوية التائية والبالعات الكبيرة.
- الخلايا اللمفاوية (Lymphocytes): هي كريات دم بيضاء صغيرة، عادة ما توجد في الدم والأنسجة اللمفاوية، وهي تتحمل المسؤولية الرئيسية لتنفيذ مهام الجهاز المناعي، وهناك نوعان رئيسيان من الخلايا اللمفاوية: الخلايا البائية والخلايا التائية ولها وظائف مميزة لكل منها ولكنهما يتواصلان من أجل توليد الاستجابة المناعية.
- اللمفوكينات (Lymphokines): هي فئة من السيتوكينات تفرز من الخلايا اللمفاوية تحديدًا وتعتبر مهمة في تنظيم الالتهاب والاستجابة المناعية وتجنيد الخلايا الأخرى للمشاركة في المناعة والاستجابة الالتهابية المناعية.

- اللمفوما (Lymphoma): سرطان الخلايا اللمفاوية.
- البالعات الكبيرة (Macrophages): هي خلايا بالعة في النسيج وتابعة للجهاز المناعي وعملها تدمير المستضدات الخارجية (الأجنبية عن الجسم) مثل الجراثيم والفيروسات ثم عرض هذه المستضدات على سطح الخلية البالعة لتتعرف الخلايا التائية على المستضد، وتسمى الخلايا البالعة حينها بالخلايا المقدمة للمستضد "APC" (Antigen Presenting Cells).
- معقد التوافق النسيجي الرئيسي "MHC" Major Histocompatibility Complex: هي سلسله من الجينات تتواجد على الكروموسوم 6 توجه إلى تشكيل الكيميائيات على سطح العديد من الخلايا في الجسم ومن ضمنها خلايا الجهاز المناعي والتي هي فريدة نسبيًا لكل فرد وتعطينا النمط النسيجي (Tissue Type).
- السرطان (Malignancy): الخباثة أو السرطان.
- الاستقلاب (Metabolism): مصطلح عام يلخص التغيرات الكيميائية داخل الخلية الواحدة والجسم ككل وينتج عنه إما بناء أو تدمير المادة الحية.
- الكائنات الحيه الدقيقة (Microorganisms): كائنات حية دقيقة تحتاج إلى الميكروسكوب (المجهر) لمشاهدتها وعادة ما تكون وحيدة الخلية وتشمل الجراثيم والطفيليات والفطريات.
- الجزيئات (Molecules): أصغر وحدة من المادة وتتألف من عنصر أو تجمع ذرة.
- وحيدات الخلية (Monocytes): هي خلايا بالعة توجد في الدم وتعمل على كنس الزبالة وهي قادرة على تدمير البكتيريا والمواد الأجنبية الغازية الأخرى، هذه الخلايا تتطور إلى البالعات الكبيرة (Macrophages) في الأنسجة.
- وحيدات الكينات (Monokines): هي رسائل كيميائية تنتج وتفرز من الخلايا وحيدات النواة والبالعات الكبيرة (Macrophages)
- أسطح الأغشية المخاطية (Mucosal Surfaces): هي السطوح الموجودة بتماس وثيق مع البيئة الخارجية مثل الغشاء المخاطي للفم والأنف والسبيل الهضمي والعين ... الخ. ومن المعلوم أن الجلوبيولين المناعي (آ) "IgA" يحمي هذه السطوح والأغشية المخاطية من الخمج.
- الاضطرابات المناعية متعددة العوامل (Multifactorial Immune Disorders): هي حالات أو أمراض تنتج عن تشارك عوامل جينية مع عوامل غير جينية ومنها عوامل بيئية لإحداث المرض.
- طب الأعصاب (Neurology): فرع من فروع الطب يهتم ببناء وتركيب ووظيفة وأمراض الجهاز العصبي.
- النيسيريا (Nisseria): مجموعة من البكتيريا التي تشمل الجراثيم المسببة لالتهاب السحايا والسيلان البني وأمراض أخرى.
- الوليد (Neonate): المولود الجديد وبالتحديد الطفل في أول 4 أسابيع من الولادة.
- نقص المعتدلات (Neutropenia): عدد المعتدلات في الدم أقل من العدد الطبيعي المناسب للعمر.
- المعتدلات (Neutrophils): نوع من الكريات البيضاء الدموية المحببة ، توجد في الدم والأنسجة وهي تستطيع ابتلاع وهضم الكائنات الحية الدقيقة (كالجراثيم) وهي العنصر الرئيس في القيح.
- الرأرأة في العينين (Nystagmus): الحركة السريعة لا إرادية لمقلة العين.
- العدوى الانتهازية (Opportunistic Infection): هي العدوى والخمج الذي يحدث فقط في ظروف معينة مثل المصابين بنقص المناعة وهذه العدوى لا تصيب عادة الأشخاص ذوي المناعة السليمة
- الكائن (Organism): شيء موجود.
- التهاب العظام (Steomylitis).
- الطفيلي (Parasite): هو النبات أو الحيوان الذي يعيش وينمو ويأكل ويتغذى على كائن حي آخر أو بداخله.
- الغده جانب الدرقية (Parathyroid Gland): غدد صغيرة موجودة في الرقبة جانب الغدة الدرقية وهي تتحكم في الاستقلاب الطبيعي ومستوى كالسيوم الدم.
- النمشات (Petechiae): بقع نزفية حمراء صغيرة بحجم رأس الدبوس ناتجة عن نزف في الجلد.
- الخلايا البلعمية البالعة (Phagocyte): فئة كبيرة من خلايا الدم البيضاء التي تقوم بابتلاع الميكروب والخلايا الأخرى والجزيئات الأجنبية وتشمل وحيدات النواه والبالعات الكبيرة والمعتدلات

- أكياس البلعمة (Phagosomes): هي حجرة داخل الخلية، يُقتل فيها الميكروب ويمكن هضمُها فيها.
- التنوع المظهري الخارجي (Phenotypic Variability): يقصد بها مجال الاختلافات المشاهدة من شخص لآخر رغم أن التبدل الجيني واحد وغالبًا ما تستخدم لوصف الاختلافات في شدة المرض بين أفراد أسرة واحدة ورث جميعهم نفس الجين المتغير
- بيلة الفينيل كيتون (Phenylketonuria) "PKU": هو مرض وراثي جيني لا يستطيع فيه الجسم معالجة الحمض الأميني (الفينيل الآنين) التي هي جزء من العديد من البروتينات الموجودة في الطعام.
- الخلايا البلازمية (Plasma Cells): هي خلايا منتجة للأضداد تنحدر من الخلايا البائية.
- فصادة البلازما (Plasmapheresis): هي عبارة عن فصل الخلايا وكريات الدم من دم المريض ثم تضاف إلى سائل آخر وترجع إلى جسم المريض نفسه.
- الصفيحات (Platlets): هو القسم الأصغر والأكثر هشاشة من خلايا الدم، وظيفتها الأساسية هي المساهمة في تخثر الدم.
- الكيسة الهوائية في الرئة (Pneumatocele): هي كيسة داخل النسيج الرئوي مملوءة بالهواء أو الغاز.
- تعدد الأشكال (Polymorphism): هي أن يكون للمرض الواحد أشكال سريرية مختلفة.
- عديد السكريد (Polysaccharides): السكريات المعقدة.
- نقص المناعة الأولية / البدئية / الخلقية (Primary Immunodeficiency): هو نقص المناعة المتأصل في الخلايا والأنسجة في الجهاز المناعي وليس نتيجة لمرض آخر أو دواء أو عامل خارجي مدمر للجهاز المناعي.
- الوقاية (Prophylaxis): هو العلاج الطبي الذي يبدأ به للمنع أو الوقاية من مرض أو عدوى خمجية
- البروتين(Protein): هي فئة من المواد الكيميائية الموجودة في الجسم والمصنوعة من سلاسل من الحموض الأمينية (اللبنات)، وللعلم فإن الجلوبيولينات المناعية (الأضداد) هي بروتينات.
- إنتان قيحي أو صديدي(Pyogenic Infection): أي إنتان أو عدوى أو خمج ينتج عنه قيح.
- الفرفري(Purpura): عبارة عن بقع زرقاء (أصغر من الكدمات) على الجلد تظهر عند الأشخاص بنقص الصفيحات (فرفرية نقص الصفيحات) أو خمج الدم الشديد (فرفرية خمج الدم Septic Purpura)
- الأخماج أو العدوى المتكررة(Recurrent Infections): الأخماج مثل التهاب الأذن، التهاب الجيوب والتهاب الرئة والخراجات العميقة والتهاب العظم والنقي وتجرثم الدم أو التهاب السحايا والتي تحدث بشكل متكرر.
- نقص المناعة الثانوي (Secondary Immunodeficiency): هو نقص المناعة بسبب مرض آخر أو عنصر مثل فيروس نقص المناعة Hiv أو السرطان أو العلاج الكيميائي.
- إنتان الدم (Sepsis): التهاب أو خمج الدم.
- رئوي جيبي (Sinopulmonary) يقصد بها الانتشار التشريحي من الجيوب المجاورة للأنف والسبيل التنفسي الرئوي من الأنف إلى القصيبات النهائية وتشمل الكيسات الهوائية التنفسية في الرئة
- الطحال (Spleen): هو عضو في البطن وهو متصل مباشرة بمجرى الدم وبشكل مشابه للعقد اللمفاوية فالطحال يحوي الخلايا البائية والخلايا التائية والبالعات الكبيرة.
- العنقوديات (Staphylococcal): هي نوع من الجراثيم، هناك أكثر من (30) نوعًا من جرثومة العنقوديات ولكن العنقودية المذهبة تسبب معظم الأخماج بالعنقوديات.
- الخلايا الجذعية (Stem Cells): هي الخلايا التي تتطور منها جميع خلايا الدم والجهاز المناعي، علمًا أن نخاع العظم غني بالخلايا الجذعية.
- حقن الجلوبيولين المناعي تحت الجلد (Subcutaneous Immunoglobulin) "SCIG": هو إعطاء الجلوبيولين المناعي مباشرة تحت الجلد.
- توسع الشعيرات: هو توسع الأوعية الدموية.
- نقص الصفيحات: انخفاض عدد الصفيحات.
- السلاق: هو مرض فطري يوجد على الغشاء المخاطي للفم، وينتج عن المبيضات البيض.
- الغده الصعترية (التيموس): هو جهاز لمفاوي يقع خلف الجزء العلوي من عظم القص، وهذه الغدة هي المدرس الرئيس للخلايا التائية،

وهي تزداد حجمًا في مرحلة الطفولة إلى المراهقة ثم يبدأ بعدها بالانكماش.

- عيار: هو قياس كمية أو تركيز لمادة في محلول، وهي غالبًا ما تشير إلى بعض الأضداد الموجودة في دم المريض.
- الخلايا اللمفاوية التائية: خلايا لمفاوية تم تدريبها في التيموس (لغدة الصعترية) وهي مسؤولة جزئيًا عن تنفيذ الاستجابة المناعية.
- العوامل المعدية غير العادية: وهي عادة عوامل غير معدية أو عادة غير موجودة عند البشر وهي قد تسبب مرضًا شديدًا وخطيرًا في المرضى ناقصي المناعة.
- اللقاح (التطعيم): مادة تحتوي على مكونات الكائنات الحية الدقيقة الممرضة والتي تنبه الاستجابة المناعية حتى تحمي من عدوى لاحقة من قبل هذا الكائن.
- فجوة: هي فجوة أو تجويف أو حوصلة في سيتوبلازم الخلية وتحوي سائلاً.
- ناقلات: فيروسات معدلة تحوي جينات طبيعية تستخدم في العلاج الجيني وذلك بإدخال جينات طبيعية إلى داخل الخلية.
- بزل الوريد: جمع الدم من الوريد لفحصها في المختبر عادةً.
- الفيروس: هو كائن دقيق لا يمكن مشاهدته بالميكروسكوب (المجهر) يسبب أمراضًا معدية، ويمكن أن يتكاثر فقط في الخلايا الحية.
- خلايا الدم البيضاء: انظر الكريات البيضاء.
- الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي (X): هو نموذج من الوراثة حيث تورث الميزة أو المرض على الكروموسوم (X)، وبهذا هو دائمًا تقريبًا يشاهد في الصبيان (الأولاد الذكور) أي الذرية الذكرية من الأم الحامل.

Resources

بسبب عدم توفر مراجع ومراكز للعناية بأمراض نقص المناعة الأولية في منطقتنا العربية فقد حافظنا على المراجع الأمريكية الموجودة في الكتاب الأصلي وذلك تسهيلاً لكم في البحث عن الجمعيات والهيئات التي تعتني بكل مرض مناعي على حدة.
للمزيد من المعلومات، يرجى التواصل مع فريق برنامج التوعية بأمراض المناعة والحساسية في مؤسسة حمد الطبية بالدوحة، قطر.
يمكن التواصل مع الدكتور مهدي العادلي عبر البريد الإلكتروني madeli@hamad.qa

Services for Patients and Families

- **Ask IDF:** Contact IDF with questions about living with primary immunodeficiency diseases through the IDF web site: www.primaryimmune.org/ask-idf. IDF has a vast reserve of innovative resources and individualized assistance to help with the unique aspects of living with a primary immunodeficiency. From learning more about the diseases, to understanding insurance coverage, to lifestyle issues and more, be sure to Ask IDF.
- **Locate a Physician:** Contact IDF to find a physician in your area who is an expert on primary immunodeficiency diseases.
- **Peer Support:** Connecting people and patients who share similar relationships to primary immunodeficiency diseases.
- **Patient Assistance Resources:** Individualized assistance is available for patients experiencing problems with insurance denials for treatment, reimbursement issues, concerns with Medicare or Medicaid, disability, and accessing copayment and premium assistance. Resources and tools are available to help tackle insurance challenges.
- **Information about Patient Rights:** Patients can contact IDF to learn about their rights concerning product choice and treatment options, employment and school issues, as well as fair treatment, privacy or other rights.
- **IDF eHealthRecord:** An electronic personal health record designed for the primary immunodeficiency community to help organize health information in one place.

Programs for Patients and Families

- **Local Patient Meetings:** Education programs featuring local experts and networking opportunities.
- **Operation Outreach:** Patient education meetings designed to strengthen underserved areas.
- **IDF Retreats:** Weekend events for all ages that feature medical and life management sessions.
- **IDF Youth Programs:** Designed for children diagnosed with a PIDD or have a family member with this condition.
- **IDF Teen Escape:** Weekend program developed to acquaint teens diagnosed with primary immunodeficiency diseases.
- **IDF National Conference:** The world's largest gathering of families affected by primary immunodeficiency diseases.
- **Volunteer:** Network of volunteers who provide peer support, create awareness, help host educational meetings, advocate for public policy, visit plasma centers and organize fundraising events throughout the country.
- **Scholarship Program:** Awards for students living with primary immunodeficiency diseases who plan on completing their secondary education.
- **Take the Zebra Challenge!:** Fundraising campaign that provides the IDF community with multiple resources to create personal fundraisers and teach the world about “zebras.”
- **IDF Plasma Centers Partners Program:** Awareness and fundraising initiatives within plasma centers across the country arranged by IDF that highlights the work of plasma center staff members, plasma donors and IDF volunteers.

Services for Healthcare Professionals

www.primaryimmune.org/healthcare-professionals

- **IDF Medical Advisory Committee:** Comprised of prominent immunologists to support the mission of the IDF. Available as a resource for clinicians diagnosing and treating patients with primary immunodeficiency diseases.
- **IDF Nurse Advisory Committee:** Comprised of exceptional nurses to support the mission of the IDF. Available as a resource for nurses administering immunoglobulin therapy or treating patients with primary immunodeficiency diseases.
- **IDF Online Continuing Education Course for Nurses (English): Primary Immunodeficiency Diseases and Immunoglobulin Therapy:** A free, 5-hour, U.S. accredited course for nurses that provides an update on primary immunodeficiency diseases, immunoglobulin therapies and the nurse’s role with these therapies: www.primaryimmune.org/healthcare-professionals/continuing-education-course-for-nurses.

- **IDF Video Translations for Nurses (French, German, Spanish): Primary Immunodeficiency Diseases and Immunoglobulin Therapy:** A free, non-credit video series translated into French, German and Spanish. The series is based on the IDF Online Continuing Education Course for Nurses, which provides an update on primary immunodeficiency diseases, immunoglobulin therapies and the nurse's role with these therapies.
- **IDF Consulting Immunologist Program:** A free service for physicians which provides consults with expert clinical immunologists on issues of diagnosis, treatment and disease management.
- **USIDNet:** The United States Immunodeficiency Network (USIDNet), an international consortium established to advance scientific research in the primary immunodeficiency diseases through peer reviewed research grants, education and mentoring programs, DNA and cell repository, and patient registries. Administered by IDF.
- **IDF & USIDNet LeBien Visiting Professor Program:** Promote improved knowledge by providing faculty at teaching hopitals with a Visiting Professor with expertise in primary immunodeficiency disease. Offers Grand Rounds and clinical presentations at medical institutions throughout North America.

Publications

All publications can be downloaded and printed at www.primaryimmune.org. Alternatively, you can order a hard copy (if it is available).

For patients and families:

- *IDF Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases 5th Edition*
- *Our Immune System* (Children's Book)
- *IDF School Guide Information about Students with Primary Immunodeficiency Diseases*
- *Bill of Rights for Patients with Primary Immunodeficiency Disease*
- *IDF Presents: In Tune with your Immune System, Battle of the Bands Comic Book*

For healthcare providers:

- *IDF Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases 2nd Edition*
- *IDF Guide for Nurses on Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases 3rd Edition*
- *Clinical Focus on Primary Immunodeficiencies:*
  - "Clinical Update in Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases"
  - "Subcutaneous IgG Therapy in Immune Deficiency Diseases"
  - "Primary Humoral Immunodeficiency Optimizing IgG Replacement Therapy"
  - "The Clinical Presentation of Primary Immunodeficiency Diseases"
  - "Treatment and Prevention of Viral Infections in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases"
  - "IgG Subclass Deficiency"
  - "Immunization Of The Immunocompromised Host"

Communications

- *IDF Advocate:* Newsletter, published three times per year.
- *Primary Immune Tribune:* E-newsletter, published monthly.
- *IDF Friends,* www.idffriends.org: A social network exclusively for the primary immunodeficiency community.
- *IDF Common Ground,* www.idfcommonground.org: An online community for teens with primary immunodeficiency diseases.
- *IDF TV,* www.primaryimmune.org/idf-tv: A web-based TV channel that that brings issues that affect the primary immunodeficiency community to life.
- *IDF Arcade,* www.primaryimmune.org/idf-arcade: Games designed for children ages 4 to 12 that are a great way to have fun, while learning about the immune system.

(IDF Resources continued)

- *IDF Reel Stories,* www.primaryimmune.org/idf-reel-stories: IDF Reel Stories is a patient-generated video community designed to encourage and empower fellow patients and their loved ones.
- *IDF Blog,* www.primaryimmune.org/blog: Includes updates on IDF programs and services as well as important issues. Users can comment, submit news, and share posts about awareness activities, advocacy initiatives, fundraising events and more.
- *IDF SCID Newborn Screening Blog,* www.idfscidnewbornscreening.org: Documents the fight to establish Severe Combined Immunodeficiency (SCID) newborn screening programs in all 50 states. Babies with SCID appear healthy at birth, but without early treatment, most often by bone marrow transplant from a healthy donor, these infants cannot survive. Testing for SCID is not currently included in the newborn screening panels of all states.

Public Policy Initiatives

- Advocacy efforts monitor public policy issues that are critical to patients at national and state levels, including Medicare Patient IVIG Access Act, SCID Newborn Screening, Health Insurance Ig Guidelines and more.
- Grassroots advocacy program mobilizes members of the PIDD community to contact their government representatives to promote healthcare legislation that will positively affect the community.
- IDF Advocacy Center features Action Alerts, enabling users to easily voice their concerns to decision makers, and the IDF Advocacy Channel, featuring patient and caregiver stories: www.primaryimmune.org/idf-advocacy-center.

Information about Primary Immunodeficiencies

Immune Deficiency Foundation
www.primaryimmune.org
800-296-4433

The Immune Deficiency Foundation, founded in 1980, is the national non-profit patient organization dedicated to improving the diagnosis and treatment of patients with primary immunodeficiency diseases through research, education and advocacy.

International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies
www.ipopi.org

International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) is an international organization whose members are national patient organizations for primary immune deficiencies. The website provides general information on primary immunodeficiency disease and resource contacts for patients and professionals worldwide.

The Jeffrey Modell Foundation
www.jmfworld.org
866-INFO-4-PI (866-463-6474)

The Jeffrey Modell Foundation is dedicated to early and precise diagnosis, meaningful treatments, and ultimately cures of primary immunodeficiencies.

Disease Specific Patient Groups and Organizations

A-T Children's Project
www.atcp.org

The A-T Children's Project is a non-profit organization that raises funds to support and coordinate biomedical research projects, scientific conferences and a clinical center aimed at finding a cure for Ataxia-Telangiectasia, a lethal genetic disease that attacks children, causing progressive loss of muscle control, cancer and immune system problems.

(Information about Primary Immunodeficiencies continued)

Chronic Granulomatous Disease Association
www.cgdassociation.org

The Chronic Granulomatous Disease Association (CGDA), founded in 1982, is a non-profit international support group for persons with chronic granulomatous disease (CGD), their families and physicians. The organization networks patients with similar CGD-related illnesses or infecting organisms. It provides research grants aimed at finding a cure for CGD.

Hereditary Angioedema Association, Inc.
www.haea.org

Founded and staffed by HAE patients and HAE patient caregivers, U.S. Hereditary Angioedema Association, Inc. (US HAEA) is a non-profit patient advocacy organization dedicated to serving persons with angioedema. The Association provides HAE patients and their families with a support network and a wide range of services including physician referrals, and individualized patient support.

Severe Combined Immune Deficiency
www.scid.net

This site contains information about Severe Combined Immune Deficiency (SCID) with links to journal articles, latest research developments and patient support.

SCID Angels for Life
www.scidangelsforlife.com

SCID Angels for Life is a non-profit organization that increases awareness, benefits research and provides parent and family education for those affected by Severe Combined Immune Deficiency (SCID).

Understanding XLP
www.xlp.ca

This site provides families and patients with X-linked Lymphoproliferative Disorder (XLP) a means of communication.

Wiskott-Aldrich Foundation
www.wiskott.org

This site provides information about Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS). The links on this site include information for patients and families, the latest research related to WAS and financial support.

XLP Research Trust
www.xlpresearchtrust.org

This organization promotes and funds research into the cause, management, symptoms and cure for X-linked Lymphoproliferative (XLP) disease; raises awareness of the disease; and is a point of contact and support for families affected by XLP.

National Organizations

American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology
www.aaaai.org
313-371-8600
Physician Referral Service: 800-822-2762

The American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) is a professional organization for physicians who treat patients with allergies, asthma and immunologic disorders. The organization provides a worldwide referral system for physicians in various geographical regions.

American Academy of Pediatrics
www.aap.org
847-434-4000

The American Academy of Pediatrics (AAP) is a professional organization for pediatricians. It is committed to the attainment of optimal physical, mental, and social health and well-being for all infants, children, adolescents, and young adults.

(National Organizations continued)

Clinical Immunology Society
www.clinimmsoc.org
414-224-8095

The mission of the Clinical Immunology Society (CIS) is to facilitate education, translational research and novel approaches to therapy in clinical immunology to promote excellence in the care of patients with immunologic/inflammatory disorders.

Federation of Clinical Immunology Societies
www.focisnet.org

The Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS) exists to improve human health through immunology by fostering interdisciplinary approaches to both understand and treat immune-based diseases.

Immunoglobulin Nursing Society
www.ig-ns.org

Immunoglobulin Nursing Society (IgNS) is a professional organization dedicated to nursing professionals in education, management, practice and research in the field of immunoglobulin (Ig) therapy.

Infusion Nurses Society
www.ins1.org

The Infusion Nurses Society (INS) is dedicated to exceeding the public's expectations of excellence by setting the standard for infusion care.

National Marrow Donor Program
www.marrow.org
800-627-7692

The National Marrow Donor Program (NMDP) is a non-profit organization that facilitates unrelated marrow and blood stem cell transplants for patients with life-threatening diseases who do not have matching donors in their families.

International Organizations

European Society for Immunodeficiencies (ESID)
www.esid.org

The European Society for Immunodeficiencies (ESID) is a non-profit medical organization. The purpose of ESID is to foster excellence in research and medical practice and to promote interaction with nurses and patient associations, so as to increase exchange of information among patients, parents of patients, nurses, doctors and researchers.

International Nursing Group for Immunodeficiencies (INGID)
www.ingid.org

The purpose of the International Nursing Group for Immunodeficiencies (INGID) is to improve and extend the quality of nursing care of patients with primary immunodeficiencies, and to increase the awareness and understanding of primary immunodeficiencies amongst nurses.

International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)
www.ipopi.org

The International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) is an international organization whose members are national patient organizations for primary immunodeficiencies. The site provides general information on primary immunodeficiency and resource contacts for patients and professionals worldwide. The following is a list of Member Organizations and International Support Groups:

Argentina: www.aapidp.com.ar
Australia: www.idfaustralia.org
Austria: www.oespid.at
Belarus: Andron116@yandex.ru
Canada: www.cipo.ca

(International Organizations continued)

Chile: vidaporlavida@gmail.com
Colombia: www.fundacionfip.org.co
Cyprus: Maria.g.charalambous@cyta.com.cy
Denmark: www.idf.dk
Estonia: janne.rimmel@mail.ee
Finland: anna-riitta.satama@luukku.com
France: www.associationiris.org
Germany: www.dsai.de
Greece: www.paed-anosia.gr
Hungary: hzsu86@gmail.com
Iceland: onaemisgalli@onaemisgallar.is
India: www.ipspiindia.org
Iran: www.ipidr.tums.ac.ir
Ireland: ipiasecretary@gmail.com
Italy: www.aip-it.org
Japan: www.npo-pidtsubasa.org
Mexico: www.fumenip.org.mx
Morocco: www.hajar.org.ma
The Netherlands:
www.stichtingvoorafweerstoornissen.nl
New Zealand: www.idfnz.org.nz
Norway: evabrox@online.no
Poland: www.immunoprotect.pl
Portugal: mjmousinho@gmail.com
Romania: www.arpid.ro
Russia: anton_emelin@hotmail.com
Serbia: www.pospid.org
South Africa: www.pinsa.org.za
Spain: www.aedip.com
Sweden: www.pio.nu
Switzerland: www.svai.ch
Turkey: www.imyed.org.tr
United Kingdom: david@ipopi.org
United States www.primaryimmune.org,
www.info4pi.org
Venezuela: idpvenezuela@gmail.com

Latin American Society for Primary Immunodeficiencies (LASID)
www.lasid.org

The Latin American Society for Primary Immunodeficiencies (LASID) is a professional organization comprised of physicians from various Latino countries who are dedicated to promoting the awareness, diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases in these countries.

Federal Organizations

Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program
www.cdc.gov/vaccines
800-CDC-INFO (800-232-4636)

This division of the CDC provides information on general vaccinations and specific precautions for individuals affected with primary immunodeficiencies.

Center for Biologics Evaluation and Research, FDA
www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines
800-835-4709

A division of the Food and Drug Administration (FDA) whose mission is to protect and enhance public health through regulation of biological products to ensure their safety, effectiveness and timely delivery to patients. This agency provides information on biological products, such as blood and plasma, including new product approvals, adverse events, product recalls and withdrawals.

(Federal Organizations continued)

Centers for Medicare and Medicaid Services
www.cms.gov
800-633-4227

The Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) provides information for individuals receiving services from Medicare, Medicaid or SCHIP.

National Institutes of Health

U.S. Department of Health And Human Services: National Institutes of Health
www.nih.gov
301-496-4000

The National Institutes of Health (NIH) provides information on advances in health, science and medical issues. The following are divisions of NIH:

National Cancer Institute
www.cancer.gov
800-422-6237

National Cancer Institute (NCI) provides the following information about cancer: topics, trials, statistics and research.

National Heart, Lung and Blood Institute
www.nhlbi.nih.gov
301-592-8573

The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) provides leadership for a national program in diseases of the heart, blood vessels, lung, and blood; blood resources; and sleep disorders.

National Human Genome Research Institute
www.genome.gov
301-402-0911

The National Human Genome Research Institute (NHGRI) applies genome technologies to the study of specific diseases and the genetic components of complex disorders.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases
www.niaid.nih.gov
Office of Communications: 301-496-5717

The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) is provides information on allergy and infectious diseases, as well as primary immunodeficiencies.

National Institute of Child Health and Human Development
www.nichd.nih.gov
800-370-2943

The National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) provides general information on children's health issues, including an in-depth booklet on primary immunodeficiencies.

NIH Clinical Trials
www.clinicaltrials.gov
800-411-1222

The NIH Clinical Trials site contains current information on clinical trials being conducted, some of which may be pertinent to primary immunodeficiencies.

NIH Health Information
www.health.nih.gov

This is an A-Z index of NIH health resources, clinical trials, MedlinePlus and health hotlines.

NIH Office of Rare Diseases
www.rarediseases.info.nih.gov
301-402-4336

The NIH Office of Rare Diseases (ORD) coordinates research on rare diseases and supports research to respond to the needs of patients who have any one of the more than 6,000 rare diseases known today.

NIH Research Training and Scientific References
www.nih.gov/science

This site contains information about intramural research, Human Embryonic Stem Cell Registry, scientific interest groups, library catalogs, journals, training, labs, scientific computing and more.

National Library of Medicine
www.nlm.nih.gov
888-346-3656

The National Library of Medicine (NLM) is the world's largest medical library. The library collects materials and provides information and research services in all areas of biomedicine and healthcare.

(Federal Organizations continued)

National Office of Public Health Genomics
www.cdc.gov/genomics
770-488-8510

This site provides updated information on how human genomic discoveries can be used to improve health and prevent disease. It also provides links to Centers for Disease Control and Prevention (CDC) activities in public health genomics.

U.S. Department of Education
www.ed.gov/parents/landing.jhtml

This site contains information for parents about education for children of all ages and abilities.

U.S. Department of Health and Human Services
www.hhs.gov
877-696-6775

The U.S. Department of Health and Human Services (HHS) is the U.S. government's principal agency for protecting the health of all Americans and providing essential human services. The site contains information on the department's numerous federal programs.

U.S. Department of Labor: Continuation of Health Coverage (COBRA)
www.dol.gov/dol/topic/health-plans/cobra.htm

COBRA gives workers and their families who lose their health benefits the right to choose to continue group health benefits provided by their group health plan for limited periods of time under certain circumstances such as voluntary or involuntary job loss, reduction in the hours worked, transition between jobs, death, divorce and other life events.

U.S. Department of Labor, Employment Standards Administration, Wage and Hour Division
www.dol.gov
866-4USA-DOL (866-487-2365)

Administers and enforces the Family and Medical Leave Act (FMLA) for all private, state and local government employees, and some federal employees. FMLA entitles eligible employees to take up to 12 weeks of unpaid, job-protected leave in a 12-month period for specified family and medical reasons.

U.S. Equal Employment Opportunity Commission
www.eeoc.gov
800-669-4000

Individuals can find information about the Equal Employment Opportunity Commission (EEOC), its current activities and legislative documents such as The Americans with Disabilities Act (ADA), which protects civil rights in the areas of employment, public accommodation, transportation and telecommunications for people with disabilities, including developmental disabilities.

U.S. Social Security Administration
www.ssa.gov

This website contains complete information about Social Security.

Government Support and Assistance Programs

GovBenefits.gov
www.benefits.gov

This site includes program descriptions and contact information about federal and state assistance programs.

Healthfinder
www.healthfinder.gov

Healthfinder.gov is a Federal website for consumers, developed by the U.S. Department of Health and Human Services together with other Federal agencies. It is a key resource for finding government and nonprofit health and human services information on the Internet.

(Government Support and Assistance Programs continued)

Health References and Services Administration
www.findahealthcenter.hrsa.gov

The Health References and Services Administration (HRSA) provides information about federally funded heathcare centers that provide free or low cost care.

Hill-Burton Free and Reduced Cost Health Care
www.hrsa.gov/gethealthcare/affordable/hillburton

In 1946, Congress passed a law that gave hospitals, nursing homes and other health facilities grants and loans for construction and modernization. In return, they agreed to provide a reasonable volume of services to persons unable to pay and to make their services available to all persons residing in the facility's area. The program stopped providing funds in 1997, but about 300 healthcare facilities nationwide are still obligated to provide free or reduced-cost care.

State Health Insurance Assistance Program
www.seniorsresourceguide.com/directories/National/SHIP/index.html
www.medicare.gov/contacts/organization-search-criteria.asp

State Health Insurance Assistance Program (SHIP) provides counseling services to Medicare beneficiaries. They help assist patients in making educated, informed decisions on their healthcare benefits.

State Programs for Children with Special Needs
http://wdcrobcolp01.ed.gov/Programs/EROD/org_list.cfm?category_ID=SCH

States offer individual programs which provide medical assistance for children with special needs. These may offer assistance in covering medical expenses, help with finding a diagnosis, and other services depending on the state.

Patient Advocacy and Support Organizations

Angel Flight
www.angelflightatnih.org

Angel Flight at NIH provides air transportation for patients who are in financial need and cannot afford the cost of air travel.

BenefitsCheckUp
www.benefitscheckup.org

Many older people need help paying for prescription drugs, healthcare, utilities and other basic needs. Ironically, millions of older Americans—especially those with limited incomes—are eligible for but not receiving benefits from existing federal, state and local programs. Ranging from heating and energy assistance to prescription savings programs to income supplements, there are many public programs available to seniors in need if they only knew about them and how to apply for them.

Caregiver Action Network
www.nfcacares.org
800-896-3650

The Caregiver Action Network (CAN) is a family caregiver organization working to improve the quality of life for those who care for loved ones with chronic conditions, disabilities, disease or the frailties of old age.

Children's Defense Fund
www.childrensdefense.org
800-233-1200

The Children's Defense Fund is a non-profit organization devoted to children's issues, including the Children's Health Insurance Program.

(Patient Advocacy and Support Organizations continued)

Families USA
www.familiesusa.org
202-628-3030

Families USA is a non-profit organization dedicated to the achievement of high-quality, affordable health and long-term care for all Americans. The website contains state and national resources.

Family Voices
www.familyvoices.org
888-835-5669

Family Voices is a national organization that provides information and education concerning the healthcare of children with special health needs.

Health Insurance Resource Center
www.healthinsurance.org

A resource for families, individuals and the self-employed, the Health Insurance Resource Center provides the tools to become a better-informed health insurance consumer.

Insure Kids Now
www.insurekidsnow.gov

This site provides links to state child and adolescent health insurance programs.

Invisible Disabilities Association
www.invisibledisabilities.com

The Invisible Disabilities Association (IDA) helps those living with various conditions, as well as their loved ones, through their website, articles, literature, projects and seminars.

The Medicine Program
www.themedicineprogram.com

The Medicine Program is a patient advocacy organization helping individuals and families all across America get access to up to 2,500 prescription medications available today for free or nearly free of charge through Patient Assistance Programs.

National Committee for Quality Assurance
www.ncqa.org

The National Committee for Quality Assurance (NCQA) is a private, not-for-profit organization dedicated to assessing and reporting on the quality of managed care plans.

National Disabilities Rights Network
www.ndrn.org

The National Disabilities Rights Network (NDRN) is a non-profit membership organization for the federally mandated Protection and Advocacy (P&A) Systems and Client Assistance Programs (CAP) for individuals with disabilities.

National Family Caregivers Association
www.nfcacares.org
800-896-3650

The National Family Caregivers Association (NCFA) is a grass roots organization created to educate, support, empower and speak up for millions of Americans who care for chronically ill, aged or disabled loved ones.

National Organization for Rare Disorders
www.rarediseases.org
800-999-NORD

The National Organization for Rare Disorders (NORD) is a non-profit organization which provides information, programs and services for thousands of rare medical conditions, including primary immunodeficiencies.

National Patient Travel Center
www.patienttravel.org
800-296-3797

The National Patient Travel Center is a non-profit organization that provides a variety of services to individuals and families seeking ways to travel long-distances for specialized medical evaluation, diagnosis and treatment.

NeedyMeds
www.needymeds.org

NeedyMeds provides information on programs that help people facing problems paying for medications and healthcare; assists those in need in applying to programs; and provides health-related education using innovative methods.

(Patient Advocacy and Support Organizations continued)

Partnership for Prescription Assistance
www.pparx.org
888-4PPA-NOW (888-477-2669)

The Partnership for Prescription Assistance brings together America's pharmaceutical companies, doctors, other healthcare providers, patient advocacy organizations and community groups to help qualifying patients who lack prescription coverage get the medicines they need through the public or private program that's right for them.

Patient Advocate Foundation
www.patientadvocate.org
800-846-4066

The Patient Advocate Foundation is a national non-profit organization that seeks to safeguard patients through effective mediation assuring access to care, maintenance of employment and preservation of their financial stability.

Patient Notification System
www.patientnotificationsystem.org
888-UPDATE-U (888-873-2838)

The Patient Notification System is a program developed by the Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) to notify patients who receive plasma products, such as intravenous immunoglobulin (IVIG), about product recalls.

Patient Services Incorporated (PSI)
www.patientservicesinc.org
800-366-7741

Patient Services Incorporated (PSI) is a non-profit charitable organization dedicated to subsidizing the high cost of health insurance premiums and co-payments for persons with specific chronic illnesses, including primary immunodeficiencies.

RxAssist
www.rxassist.org

Patient assistance programs are run by pharmaceutical companies to provide free medications to people who cannot afford to buy their medicine. RxAssist offers a comprehensive database of these patient assistance programs, as well as practical tools, news, and articles so that healthcare professionals and patients can find the information they need.

Save Babies Through Screening Foundation
www.savebabies.org
888-454-3383

Save Babies Through Screening Foundation educates parents, pediatric healthcare providers, and policy makers about available comprehensive newborn screening.

SKIP: Sick Kids Need Involved People
www.skipofny.org
212-268-5999

This is an advocacy group which helps families in the state of New York receive financial aid, nursing services and government medical services that they may be entitled to for their chronically ill child.

Education Resources

HEATH Resource Center
www.heath.gwu.edu
800-544-3284

The HEATH Resource Center is the national clearinghouse on postsecondary education for individuals with disabilities. It provides information about educational support services, policies, procedures, adaptations and opportunities at American campuses, vocational-technical schools and other postsecondary training sites.

National Information Center for Handicapped Children and Youth
www.nichcy.org
800-695-0285

National Information Center for Handicapped Children and Youth (NICHY) is a national information and referral center that provides information on disabilities and disability-related issues for families, educators and other professionals. Specific information on early intervention programs, special education, individualized education programs, education rights and transition to adult life can be found through this organization.

Manufacturing Companies and Product Related Organizations

Manufacturing companies' websites offer a wealth of valuable information and may provide information about the companies, their products, general information about primary immunodeficiency diseases and reimbursement assistance.

Baxter Healthcare Corporation
www.baxter.com
Resource Help Line: 888.Baxter9 (888.229.8379)

Baxter Healthcare Corporation manufactures Gammagard S/D and Gammagard Liquid.

Bio Products Laboratory
www.bpl.co.uk
+44 (0) 20 8957 2342

Bio Products Laboratory manufactures Gammaplex.

Biotest Pharmaceuticals Corporation
www.biotestpharma.com
800-458-4244
Bivigam Cares Program: 855-248-4426 (BIVIGAM)

Biotest Pharmaceuticals manufacturers Bivigam.

CSL Behring
www.cslbehring.com
Care Coordination Center: 800-676-4266, option 5
IgIQ Resource Hotline: 877-355-IgIQ (877-355-4447)

CSL Behring manufactures Hizentra, Carimune and Privigen.

Grifols
www.grifols.com
Grifols USA Customer Service: 800-243-4153 and 888-325-8579, option 3
Patient Assistance for Flebogamma: 888.GRIFOLS (888-474-3657)
Gamunex Connexions Program (comprehensive support program): 888-694-2686

Grifols manufactures Flebogamma DIF and Gamunex-C.

Kedrion
www.kedrionusa.com
Medical Inquiries, Reimbursement & Customer Service: 855-353-7466

Kedrion manufactures Gammaked.

(Manufacturing Companies and Product Related Organizations continued)

Octapharma
www.octapharma.com
Customer Service: 866-766-4860
Reimbursement: 800-554-4440

Octapharma manufactures Octagam.

Plasma Protein Therapeutics Association
www.plasmatherapeutics.org
410-263-8296

The Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) is the primary advocate for the leading producers of plasma-based and related recombinant biological therapeutics. The website provides specific information on the quality, safety and efficacy of plasma products.

Sigma Tau Pharmaceuticals
www.sigmatau.com
Product Information: 866-634-2765
Coverage Assistance and Patient Access Program: 866-352-3229

Sigma-Tau Pharmaceuticals manufactures Adagen.

Vidara Therapeutics
www.vidararx.com
Comprehensive Personalized Patient Prescription Advocacy and Support Services (COMPASS) Program: 877-305-7704

Vidara Therapeutics manufactures Actimmune.

Genetic Issues

DNA from the Beginning
www.dnaftb.org

DNA from the Beginning is an animated primer on the basics of DNA, genes and heredity, organized around key concepts. The science behind each concept is explained by: animation, image gallery, video interviews, problem, biographies and links.

Genetic Alliance
www.geneticalliance.org
800-336-GENE

The Genetic Alliance is an international coalition of families, health professionals, and genetic support organizations that provide information, support and advocacy to those affected by genetic conditions, including primary immunodeficiencies.

Gene Tests
www.ncbi.nlm.nih.gov

At this site one can enter a diagnosis and pull up scholarly articles about many primary immunodeficiency diseases.

Human Genome Project: Ethical, Legal, and Social Issues (ELSI)
www.ornl.gov/hgmis/elsi/elsi.html

The ELSI division of the Human Genome Project is the world's largest bioethics program devoted to studying these issues related to the availability of genetic information. The website contains information on genetic testing with regard to privacy and legislation, gene patenting, gene therapy and genetics used in the courtroom.

Immunodeficiency Resource
http://bioinf.uta.fi/idr/index.shtml

Immunodeficiency Resource (IDR) is a compendium of information on the immunodeficiencies available online, including data for clinical, biochemical, genetic, structural and computational analyses. IDR includes also articles, instructional resources, analysis and visualization tools as well as advanced search routines.

الخاتمة

في الختام نشكركم لإتاحة الفرصة لنا بخدمتكم و نتمنى أن يكون الكتيب قد أدى دوره في التثقيف.
نرجوا أن تزودونا بآراكم وتوصياتكم من أجل تحسين خدمتنا لكم و بتعاونكم معنا نصل جميعاً إلى هدفنا بتمعتكم بصحة وعافية.

لأسئلتكم يرجى التواصل عبر الإيميل:
AIAP@hamad.qa
وتفضلوا بقبول فائق التحية

الدكتور مهدي العدلي
برنامج التوعية بأمراض الحساسية والمناعة

Immune Deficiency Foundation

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

www.primaryimmune.org