IPOPI

المنظمة الدولية لمرضى ضعف المناعة الأولي

متلازمة فرط الغلوبولين المناعي م (HIM)

Biotherapies for Life™ CSL Behring

This publication was made possible by a generous educational grant from CSL Behring

متلازمة فرط الغلوبولين المناعي م (HIM)

هذا الكتاب وضع للمرضى و لأسرهم
فهو إذن لا يغني عن استشارة الطبيب

متوفر أيضا :

- عوز مناعي شائع متغير
- الورم الحبيبي الإنثنائي المزمن
- نقص غاما غلوبين المرتبط بX
- عوز مناعي مشترك وخيم
- متلازمة ويسكوت ألدريش

متلازمة فرط الغلوبولين المناعي م (HIM)

ليست لدى المصابين بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي م (HIM) القدرة على تحويل إنتاج الغلوبولين المناعي م (IgM) إلى الغلوبولينات المناعية الأخرى مثل ج (IgG) و أ (IgA) و ي (IgE) ونتيجة لذلك يعاني هؤلاء المرضى من إنخفاض مستويات الغلوبولينات المناعيةIgG وIgA بالمصل في حين يكون مستوى IgM طبيعي أو مرتفع. ويرجع السبب لهذه المتلازمة لعدد من العيوب الوراثية المختلفة منها ما هو مرتبط بالصبغي X (كروموزوم X) والذي يشكل أكثر العيوب شيوعا ويؤثر على الأبناء الذكور فقط , ومنها ما يُورّث عن طريق صبغيات جسدية أخرى كصفة متنحية تؤثر على كلٍ من الذكور والإناث على السواء .

التعريف

ليست لدى المصابين بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي م (HIM) القدرة على تحويل إنتاج من الغلوبولين المناعي م (IgM) إلى الغلوبولينات المناعية الأخرى مثل ج (IgG) و أ (IgA) و ي (IgE) ونتيجة لذلك يعاني هؤلاء المرضى من إنخفاض مستويات الغلوبولينات المناعيةIgG وIgA بالمصل في حين يكون مستوى IgM طبيعي أو مرتفع. وتنتج الخلايا اللمفاوية البائية من تلقاء نفسها الغلوبولين المناعي IgM ولكنها في حاجة إلى مساعدة تفاعلية وتوجيه من الخلايا اللمفاوية التائية من أجل تحويل الإنتاج من الغلوبولين المناعي IgM إلى الغلوبولينات المناعيةIgG و IgA . وبناء على ذلك فإن متلازمة HIM تنتج عن مجموعة متنوعة من العيوب الوراثية التي تؤثر على هذا التفاعل بين الخلايا اللمفاوية التائية والبائية.

إن النوع الأكثر شيوعاً من متلازمة HIM هو النوع الناتج عن وجود خلل أو نقص في بروتين يوجد على سطح الخلايا اللمفاوية التائية المُنشَطَة ويسمى هذا البروتين المُتضرر «الرِّباط CD40 ligand) » CD40) وقد سُميَ بهذا الاسم لأنه يربط الخلايا اللمفاوية التائية بالخلايا اللمفاوية البائية وذلك بواسطة بروتين آخر موجود على سطح الخلايا اللمفاوية البائية معروف باسم CD40. ويتم تصنيع CD40 ligand بواسطة شفرة وراثية (جين) موجود على الصبغي X (كروموزوم X). وبناءً على ذلك فإن هذا النوع من متلازمة HIM يورّث كسمة متنحية على الصبغي X ولهذا تظهر أعراض المرض عند الذكور دون الإناث.

ونتيجة لنقص الرابط CD40 فإن الخلايا اللمفاوية التائية عند المصابين بهذه المتلازمة غير قادرة على توجيه الخلايا اللمفاوية البائية لتبديل إنتاجها من الغلوبولين المناعي IgM إلى الغلوبولينات الأخرى مثل IgG و IgA و IgE. وبالإضافة إلى ذلك فإن CD40 ligand مهم جداً لوظائف الخلايا اللمفاوية التائية الأخرى. ولذلك يعاني مرضى متلازمة HIM المرتبط بالصبغي (XHIM X) من وجود خلل في بعض الوظائف الواقية للخلايا اللمفاوية التائية.

وقد تم إكتشاف الأسس الجزيئية لبعض الأنواع الأخرى من متلازمة HIM والتي تورّث كصفة متنحية على بعض الصبغيات الجسدية الأخرى ومن ثم تحدث الإصابة بهذه الأنواع عند الإناث والذكور على السواء. وتكون هذه الأنواع من متلازمة HIM ناجمة عن وجود عيوب في الجينات التي تشارك في مسار إشارة الاستقبال CD40 الموجودة على الخلايا اللمفاوية البائية. وحتى الآن تعتبر هذه الأنواع نادرة جداً حيث تم وصفها في عدد قليل من العائلات. وعموما فإن المرض الناتج مطابق تقريبا لنوع XHIM لأنه بالرغم من وجود CD40 ligand على الخلايا اللمفاوية التائية بصورة طبيعية فإن المُستقبل CD40 على الخلايا اللمفاوية البائية وخلايا جهاز المناعة الأخرى يكون إما غير موجود أو لا يعمل بالكفاءة الطبيعية. وقد تم التعرف على إثنين من الجينات الأخرى (AID وUNG) الضرورية لقيام الخلايا اللمفاوية البائية بتحويل الإنتاج من الغلوبولين المناعي IgM إلى الغلوبولينات المناعيةIgG وIgA وIgE . وإكتشف أن العيوب في كل من هذين الجينين يؤدي للإصابة بمتلازمة HIM. ونظراً لأن وظيفتهما تقتصر على تحويل الغلبولينات المناعية في الخلايا البائية فقط, فإن الوظائف الأخرى للرابط CD40 ligand الموجود على الخلايا اللمفاوية التائية لا تتأثر وبالتالي فإن هؤلاء المرضى أقل عرضة للإصابة بالأمراض التي تسببها الجراثيم التي تسببها الخلايا التائية.

أخيراً فقد تم التعرف على نوع آخر من متلازمة HIM ناتج عن وجود خلل في جين آخر على الصبغي X ضروري لتفعيل نشاط الجزيئة المؤشرة NF-kB . ويصاحب الخلل في جزيء NF-kB وجود نقص المناعة وحالة جلدية تسمى خلل التنسج الأديمي الظاهر(Ectodrermal dysplasia) وحدوث ندرة وتناثر الشعر مع وجود أسنان مخروطية الشكل ضمن الأعراض الأخرى للمرض. ونظراً لأن الجزيء NF-kB يُنشَط أيضاً بواسطة مسارات لإشارات أخرى ضرورية لمكافحة العدوى فإن الذكور المصابين بهذا النوع معرضون للإصابة بمجموعة متنوعة من الالتهابات الشديدة الحدة.

الأعراض السريرية (الإكلينيكية)

تظهر الأعراض عند معظم المصابين بمتلازمة HIM خلال السنة الأولى أو الثانية من العمر. وتكون المشكلة الأكثر شيوعاً هي زيادة عرضة الإصابة بالعدوى بما في ذلك الالتهابات المتكررة للجهاز التنفسي العلوي والسفلي حيث تكون العدوى بالبكتيريا هى الأكثر شيوعاً. وهناك مجموعة متنوعة من الجراثيم الأخرى تسبب إلتهابات خطيرة. وعلى سبيل المثال الإلتهاب الرئوي الناتج عن العدوى بالجرثومة الرئوية الجؤجؤية(Pneumocystis jiroveci) وهي عدوى إنتهازية ونسبياً شائعة الحدوث خلال العام الأول من العمر. وتعتبر الإصابة بها دلالة لإحتمال أن يكون الطفل لديه نوع المتلازمة XHIM.
وهناك أيضاً جراثيم أخرى غير بكتيرية تسبب الإلتهاب الرئوي لدى هؤلاء المرضى مثل الفيروس المضخم للخلايا(فيروس السيتوميجالو) وبعض الفطريات مثل الكريبتوكوكس. ويعتبر الإسهال من أعراض الجهاز الهضمي الشائعة , وقد يحدث عند بعض المرضى سوء إمتصاص الغذاء. وتعتبر جرثومة الكريبتوسبوريديوم هي المسبب الرئيسي لأعراض الجهازالهضمي بالنسبة ل XHIM ومن الممكن أن تؤدي إلى حدوث تصلب إلتهابي في القنوات المرارية وأمراض شديدة الحدة بالكبد.

ويعاني حوالي نصف عدد المرضى المصابين بنوع XHIM من نقص خلايا الدم البيضاء المحببة والتي قد تحدث إما كحالة مؤقتة أو تظل مستمرة. ولا يوجد حتى الآن سبب معلوم لحدوث نقص خلايا الدم البيضاء المحببة ولكن هذه الحالات تستجيب للعلاج بعامل تحفيز مستعمرة الخلايا المحببة (G-CSF). ويصاحب نقص خلايا الدم البيضاء المحببة وجود قُرَح بالفم وإلتهاب المستقيم (إلتهاب وتقرح المستقيم) وإلتهاب الجلد. ومقارنةً بأمراض نقص المناعة الأولي الأخرى فإن تضخم الغدد اللمفاوية يحدث بالأخص بنسبة أكثر عند مرضى متلازمة HIM من النوع الموروث كصفة متنحية على الصبغي الجسدي. ونتيجة لذلك فإن هؤلاء المرضى دائماً ما يكون لديهم تضخم اللوزتين والطحال والكبد والغدد الليمفاوية. وقد يصاب بعضهم بإضطراب المناعة الذاتية والتي تظهر في صورة إلتهاب المفاصل المزمن وإنخفاض عدد الصفائح الدموية و تكسُر كرات الدم الحمراء وقصور وظائف الغدة الدرقية وأمراض الكلى.

التشخيص

لابد من تشخيص متلازمة XHIM عند أي صبي لديه نقص الغلوبولينات المناعية بالدم وبالتحديد عند غياب أو وجود مستوى منخفض لكلٍ من IgG وIgA مع وجود مستوى طبيعي أو مرتفع للغلوبولين المناعي IgM. وكذلك من العلامات المِميزة لهذا النوع. عدم وجود الرابط CD٤٠ على الخلايا الليمفاوية التائية. غير أن بعض المصابين بأشكال أخرى من مرض نقص المناعة الأولي الأخرى قد يعرف إنخفاضا ملحوظا في الرابط CD٤٠ على الخلايا اللمفاوية التائية بالرغم من كون الجين المسئول عنه (أي عن CD٤٠) موجود ويؤدي وظيفته بشكل ممتاز، لذلك فإن التشخيص النهائي لمتلازمة XHIM يعتمد على تحديد الطفرة المؤثرة بالجين المسئول عن الرابط CD٤٠. وهذا ممكن عن طريق تحليل الحمض النووي (ADN) والذي يتم في العديد من المختبرات المتخصصة.

يمكن الإشتباه في الإصابة بالأنواع الأخرى من متلازمة HIM والتى تورث كصفة متنحية على الصبغي الجسدي في حالة وجود نفس خصائص XHIM وذلك إمّا في حالة مريض أنثى أو أن يكون لديه جين الرابط CD٤٠ طبيعيا مع تواجده بصورة عادية على الخلايا الليمفاوية التائية المُنَشطَة.
خلل التنسج الأديمي الظاهر(Ectodrermal dysplasia) مع نقص المناعة. هو شكل آخر من متلازمة HIM المرتبط بالصبغي X . ويمكن الإشتباه به في حالة ما إذا كان لدى المريض أعراض خلل التنسج الأديمي (على سبيل المثال شعر متناثر وأسنان مخروطية الشكل) مع وجود عدوى متكررة ومعدلات طبيعية أو مرتفعة للغلوبولين المناعي IgM ومنخفضة للغلوبولينات IgG و IgA.

ويمكن التأكد من تشخيص مختلف أنواع متلازمة HIM المرتبطة بالصبغي الجسدي كصفة متنحية أو النوع المصاحب لخلل التنسج الأديمي الظاهر(Ectodrermal dysplasia) مع نقص المناعة بواسطة التحاليل الجينية لتحديد الطفرة بالجينات المسببة للإضطراب.

الوراثة

يورث كلٍ من متلازمة XHIM وخلل التنسج الأديمي الظاهر(Ectodrermal dysplasia) مع نقص المناعة كصفتين متنحيتين على الصبغي X. و بناء على ذلك فإن الإصابة بهذين النوعين من المتلازمة تحدث في الأبناء الذكور فقط. وحيث أن هذه الأمراض تورث وتنتقل كصفة متنحية على الصبغي X, فقد يكون لإخوة المريض لأخواله نفس الحالة السريرية. وكما هو الحال في الإضطرابات الأخرى المرتبطة بالصبغي X كصفة متنحية فمن الممكن ألا يكون هناك أفراد آخرين في العائلة مصابين بنفس الإضطراب.

أما بالنسبة لتوارث الأنواع الأخرى من متلازمة HIM المرتبطة بالصبغي الجسدي كصفة متنحية فمن الضروري وجود الجين التالف على كِلا الصبغيين الجسديين لحدوث المتلازمة. وبناءً على ذلك فإن هذه الأنواع أقل تواتراً بالمقارنة بالأنواع المرتبطة بالصبغي X.

وفي حالة ما إذا كان مكان الطفرة بالجين معلوما ومحددا بدقة في عائلة معينة. فمن الممكن إجراء التشخيص قبل الولادة أو إختبار أفراد الأسرة لمعرفة ما إذا كانوا حاملين للطفرة أو لا.

العلاج

يعاني مرضى متلازمة HIM من نقصٍ حاد في معدلات الغلوبولين المناعي IgG مما يستلزم العلاج التعويضي لهذا الغلوبولين المناعي بإنتظام مرةً كل ٣ إلى ٤ أسابيع كوسيلة فعّالة لتقليل عدد مرّات الإصابة بالعدوى. ويعمل العلاج على تعويض النقص في الغلوبولين المناعي IgG وغالبا ما يؤدي العلاج إلى إنخفاض أو عودة الغلوبولين المناعي IgM بالمصل إلى المعدلات الطبيعية. ونظراً لأن المرضى المصابين بنوع XHIM لديهم قابلية ملحوظة للإصابة بالإلتهاب الرئوي الناتج عن العدوى بجرثومة الرئوية الجؤجؤية(Pneumocystis jiroveci) فإن كثير من الأطباء يشعرون بأهمية سرعة البدء في العلاج الوقائي من لحظة تشخيص المتلازمة وذلك بإعطاء المصابين من الرضع والأطفال عقار الترايميثوبريم- سلفاميثوكسازول (باكتريم , سيبترا) كإجراء وقائي مبكر.
أحيانا, قد تتحسن حالة نقص خلايا الدم البيضاء المحببة خلال فترة العلاج بالغلوبولين المناعي الوريدي (IVIG). وقد يستجيب المرضى الذين يعانون من إستمرار حالة نقص خلايا الدم البيضاء المحببة للعلاج بعامل تحفيز مستعمرة الخلايا المحببة (G-CSF). ولكن لا يستخدم G-CSF كعلاج إلا في حالات معينة ولفترة زمنية محددة ولا ينصح بإستمرار هذا النوع من العلاج على المدى الطويل.

الأطفال المصابون بمتلازمة HIM, وكما هو الحال لدى مرضى نقص المناعة الأولي, لا ينبغي إعطاؤهم أية لقاحات تحتوي على فيروسات حية وذلك لوجود إحتمال ضئيل لأن تتسبب سلالة الفيروس الموجودة باللقاح في حدوث المرض نفسه. ومن المهم أيضا الحد من إمكانية تناول مياه الشرب الملوثة بجرثومة الكريبتوسبوريديوم لأن العدوى بهذه الجرثومة تسبب الأعراض المعدية والمعوية الشديدة الحدة وأمراض الكبد المزمنة. ويجب على العائلة أن تكون إستباقية في الإتصال بالسلطات المسؤولة عن توريد المياه المحلية للسؤال عما إذا كانت المياه آمنة ومُختبرة لجرثومة الكريبتوسبوريديوم.

لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة XHIM عيوب في وظيفة الخلايا الليمفاوية التائية بالإضافة إلى نقص مضادات الأجسام. والمرضى الذين يعانون من خلل التنسج الأديمي (Ectodrermal dysplasia) ونقص المناعة لديهم أيضا عيوب في جوانب أخرى من جهاز المناعة. وقد لا يوفر العلاج بالغلوبولين المناعي لهؤلاء المرضى الحماية التامة ضد كل الإلتهابات. وفي السنوات الأخيرة. بدأت الدعوة إلى علاج هذه الحالات عن طريق زرع النخاع العظمي أو الخلايا الجذعية بدم الحبل السري. لقد خضع أكثر من إثناعشر مريضا ممن يعانون من XHIM لعملية زرع نخاع مطابق الأنسجة (HLA) من نخاع عظم أحد الإخوة وكانت النتائج ناجحة بامتياز. وبالتالي. أصبح من الممكن توفير علاج دائم لهذه المتلازمة. وقد أجريت زراعة الخلايا الجذعية من دم الحبل السري سواءً المطابقة كليا أو جزئيا لأنسجة المريض. وكانت النتائج ناجحة كما أدت إلى إعادة تشكيل المناعة بصورة كاملة. كما حققت زراعة الخلايا الجذعية من متبرع من غير الأقارب ذو أنسجة مطابقة لأنسجة المريض (MUD) نتائج ناجحة تماثل تقريباً نجاح عمليات زرع النخاع العظمي بين الأخوة لهم أنسجة متطابقة.

الخلايا اللمفاوية التائية لمرضى متلازمة XHIM لديها إستجابات مناعية قوية ضد زرع الأعضاء. بما في ذلك زرع النخاع العظمي لذا عادةً ما يتم أخذ أدوية مثبطة للمناعة أو جرعة منخفضة من الإشعاع العلاجي.

التوقعات

على الرغم من أن لمرضى متلازمة فرط الغلوبولين المناعي م (HIM) عيوب في إنتاج الغلوبولينات المناعية IgG و IgA وعيوب في بعض الجوانب الوظيفية للخلايا اللمفاوية التائية في مرض XHIM، إلا أنه يوجد حالياً عدد من العلاجات الفعالة التي تُتيح لهؤلاء الأطفال أن ينموا ويكبروا ليستمتعوا بحياتهم بنجاح.

المنظمة الدولية تعمل على تحسين جودة حياة الناس المصابين بضعف المناعة الأولي

info@ipopi.org

www.ipopi.org

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005

الكتاب « كتاب ضعف المناعة الأولي للمريض و الأسرة »
أخذت منه هذه الإرشادات بعد استئذان الجمعية الأمريكية IDF
إستفاد من دعم شركة باكستر هلتكر كوربوراشيون
Baxter Healthcare Corporation

ترجم هذا الكتاب من طرف IPOPI و جمعية هاجر و تحت اشراف الأطباء:

www.pid-moroccansociety.org
أ. د. أحمد عزيز بوسفيحة
أستاذ طب الأطفال
وحدة المناعة السريرية
مستشفى الأطفال ابن رشد
الدار البيضاء ، المغرب

د. مديحة غمراوي
وحدة المناعة السريرية
مستشفى الأطفال ابن رشد
الدار البيضاء ، المغرب

www.hajar-maroc.org

أ.د. شيرين مدحت رضا
أستاذة طب الأطفال/ وحدة الحساسية والمناعة
مستشفى الأطفال
كلية الطب/ جامعة عين شمس

د. زينب إبراهيم حسن
أستاذة مساعد طب الأطفال/ وحدة الحساسية والمناعة
مستشفى الأطفال
كلية الطب/ جامعة عين شمس

www.tipolito-ala.it
ARONA