

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مستشفى الاطفال الجامعي

عوز المناعة الشديد المختلط لدى الأطفال

Pediatric Severe Combined Immune Deficiency

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في طب الأطفال
أعد في قسم الأطفال

بإشراف المدرّسة الدكتورة
غروب الخير

برئاسة الأستاذ الدكتور
إياد طرفة

إعداد الدكتور
مضر سمير جولاق

مخطط البحث

القسم النظري

أولاً : لمحة عامة

- 1 – الفيزيولوجيا المرضية
- 2- الآلية الإمراضية الوراثية
- 3- السببيات
- 4- الوبائيات
- 5- الإنذار
- 6- تثقيف المريض

ثانياً : التظاهر السريريّ

- 1- القصة المرضيّة
- 2- الفحص السريريّ
- 3- الاختلاطات

ثالثاً : التشخيص التفريقي

- 1- اعتبارات تشخيصيّة
- 2- التشخيص التفريقي

رابعاً : خطة العمل

- 1- اعتبارات المقاربة
- 2- الدراسات المخبرية
- 3- الجريان الخلوي
- 4- صورة الصدر
- 5- تقنيات التشخيص قبل الولادة
- 6- تحليل الطفرة
- 7- اختبارات أخرى
- 8- الموجودات النسيجية

خامساً : المعالجة و التدبير

- 1- الوقاية الدوائية من الإنتان
- 2- المعالجة بـ IVIG
- 3- زرع نقيّ العظام
- 4 – المعالجات الدوائية الأخرى
- 5- المعالجة الدوائية
- 6- الحمى
- 7- النشاط
- 8- الوقاية
- 9 – الاستشارة
- 10- المراقبة طويلة الأمد

سادساً : المستحضرات الطبية

الدراسة العملية

- 1- العمر
- 2- الجنس
- 3- الإنتانات الشائعة أو شكاية القبول
- 4- وجود قصة عائلية إيجابية
- 5- تعداد اللمفاويات
- 6- الغلوبولينات المناعية
- 7- التنميط اللمفاوي
- 8- فشل النمو
- 9- البقيا
- 10 – معدل الوقوع
- 11- خطة المعالجة

التوصيات

الدراسة النظرية

داء عوز المناعة الشديد المختلط لدى الأطفال

Pediatric Severe Combined Immunodeficiency (SCID)

أولاً : لمحة عامة Background

داء عوز المناعة الشديد المختلط (SCID) هو : متلازمة مهددة للحياة لإنتانات متكررة، و إسهال و التهاب جلد و فشل نمو، و هي الشكل البدئي لأمراض أعواز المناعة الأساسية . و تسببه العديد من العيوب الجزيئية ، و التي تؤدي إلى ضعف شديد في عدد و وظيفة الخلايا التائية و البائية B cells ، و أحياناً الخلايا القاتلة الطبيعية NK . سريريّاً يتظاهر معظم المرضى قبل عمر 3 أشهر . و بدون التدخل يؤدي SCID عادة إلى إنتان شديد و وفاة الأطفال بعمر السنتين .

هنالك لجنة من الخبراء ممولة بشكل أساسي من منظمة الصحة العالمية WHO ، تجتمع كلّ سنتين بهدف تحديد مجموعة أمراض عوز المناعة الأساسية تبعاً للفهم الأحدث لعيوب الجهاز المناعي . يعتبر SCID حالة إسعافية لدى الأطفال ، لأنّ البقاء تعتمد على إعادة البناء السريع للخلايا الجذعية عادة بزرع النقي BMT .

التشخيص المناسب أساسي لأن وضع المعالجة المناسبة يحفظ الحياة . على الرغم من تنوع الآليات الإمراضية للعيوب المناعية ، فإن التظاهرات الجلدية الشائعة و الإنتانات النموذجية يمكن ان تكون دليلاً تشخيصياً سريريّاً لهذه الحالة الإسعافية لدى الاطفال .

وجد احمرار الجلد Erythroderma في مرحلة الرضاعة مع الحاصة المنتشرة diffuse alopecia بشكل حصري لدى المرضى مع اضطرابات SCID ، و توسع الشعريات في مرضى الرّشح بتوسع الشعريات ataxia telangiectasia و يترافق المهق الجزئي partial albinism و الشعر الفضي الرمادي مع متلازمة شدياق هيغاشي-Chediak Higashi syndrome مع تقدم في زرع النقي BMT . العلاج المورثي gene therapy أصبح ممكناً للمرضى

تطوير جهاز مناعة وظيفي ، في مرض وراثي قاتل سابقاً و لكن عندما يتطوّر لدى الرضيع إنتانات خطيرة فإنّ التدخّل نادراً ما يكون ناجحاً.

1- الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

العيوب المورثية Genetic defects

ينشأ **SCID** من الطفرات في أكثر من 15 مورثة معروفة . هذه العيوب المورثية تتدخل في تطوّر الخليّة المفاوية ووظيفتها . حصار تمايز و تكاثر المفاويات التائية T cells ، و في بعض الأنماط للمفاويات البائية و الخلايا القاتلة الطبيعية B cells and NK cells ، و إنتاج الأضداد يضطرب بشدة حتى عندما توجد باثيات ناضجة و بسبب نقص المفاويات التائية المساعدة فإن NK و هي مكوّن للمناعة المتأصلة تتأثر بشكل متفاوت .

SCID يمكن ان يصنّف بشكل عريض إلى مجموعتين :

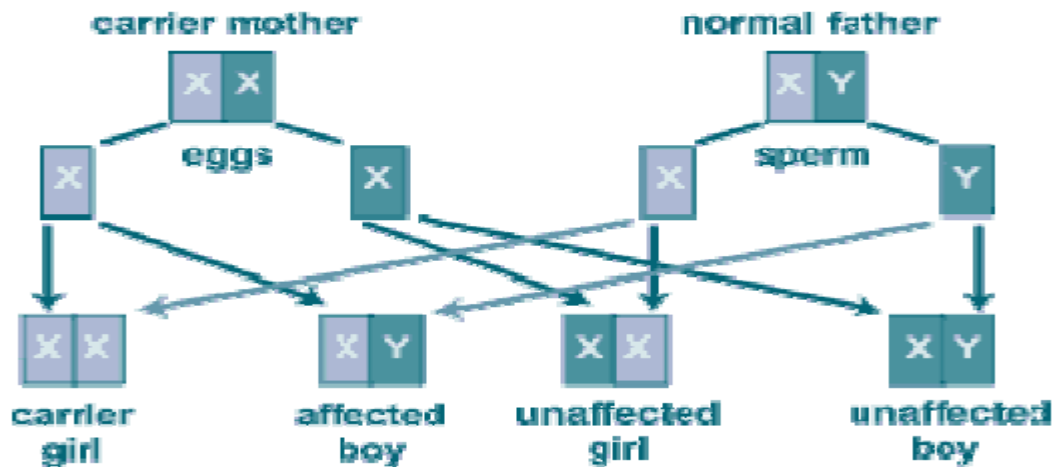
SCID مع خلايا بائية (70% من المرضى)

SCID دون خلايا بائية

يمكن أيضاً أن يصنّف **SCID** تبعاً للنمط الظاهري للمفاويات ، التي تشمل حالة (B+ or B-) ، و الخلايا القاتلة الطبيعية (NK+ or NK-) ، بالإضافة إلى (T- هناك دوماً عوز خلايا تائية في **SCID**) .

XL-SCID : الحالة الوراثية الأكثر شيوعاً و المسؤولة عن **SCID** هي طفرة في السلسلة γ المشتركة لمستقبلات الانترلوكين IL receptors بين مستقبلات IL2,IL4,IL7,IL9,IL15,IL21 (T-B+NK-) هذا البروتين يرمز على الصبغي X

Figure 2: X-Linked Inheritance

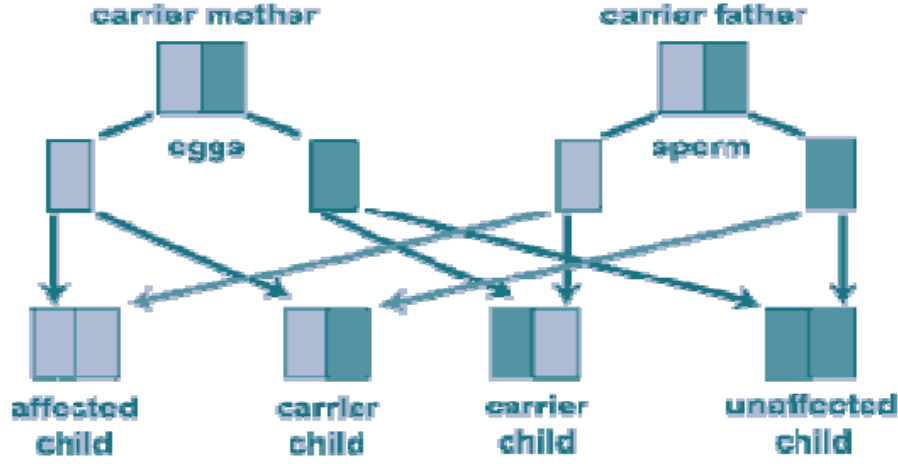


encoded on the Chromosome لذلك هذا الشكل من **SCID** مرتبط بالصبغي X يشكّل هؤلاء المرضى تقريباً 50% من كل مرضى **SCID** .

في X-linked SCID يؤدي فقدان وظيفة مستقبل IL2 إلى فقدان إشارة تكاثر الخلية للمفاوية ، يؤدي فقدان وظيفة IL4R إلى عجز الخلايا البائية عن class switch ، يؤدي فقدان وظيفة IL7R إلى فقدان إعادة ترتيب مستقبل الخلية التائية T cell receptor (TCR) rearrangement ، يؤدي فقدان وظيفة IL15R لتوقف تطور NK cells .

SCID الجسمي المقهور: (عرف سابقاً بغياب γ غلوبولين النموذج السويسري) (Swiss type agammaglobulinemia) و تشمل الاعواز التالية :

Figure 1: Autosomal Recessive Inheritance



1- عوز الكيناز 3 لجانوس (JAK(T-B+NK -) JAK3 deficiency) Janus associated kinase 3 : و هو كيناز بروتين تيروزين Protein tyrosine kinase ، و الذي يترافق مع السلسلة γ لمستقبلات IL ، يؤدي عوز البروتين إلى التظاهرات السريرية نفسها لمرضى XL-SCID

2 - عوز أدينوزين دي أميناز (T-B-NK-/+) Adenosine deaminase (ADA) deficiency

ADA : و هو انزيم يحطم البورينات purines عندما يكون غائباً ، فإن (dATP) يثبط الأنزيمات الضرورية لتكاثر اللمفاويات و يسبب عوزه B-T-NK+

3 - متلازمة اللمفاويات العارية (شكل أخف mild type SCID) : متلازمة اللمفاويات العارية هي عوز معقد التوافق النسيجي الكبير deficiency of major histocompatibility complex 2 (MHC-2) ينخفض مستواه في خلايا وحيدة النواة ، قد ينخفض مستوى MHC-1 أو يكون غائباً بشكل كامل العيب يحدث في المورثة المنظمة للتعبير MHC-2 ل gene regulating expression

4- عوز البروتين المرتبط بالسلسلة ξ ZAP-70 deficiency : تحدث في عوز ZAP-70 طفرة في التشفير المورثي genetic coding للتيروزين كيناز tyrosine kinase و هو مهم في إشارات الخلايا التائية T-cell signaling و حاسم critical في الاختبار الإيجابي أو السلبي للخلايا التائية T cells في التيموس Thymus . يحدث الغياب الانتقائي لخلايا CD8+ T cells و غزارة الخلايا CD4+ T cells غير الوظيفية، ZAP-70 مطلوب بشكل واضح في اختيار CD8+T و ضرورية لوظيفة الخلايا التائية و بالتالي للخلايا CD4+ غير الوظيفية .

5- عسر التصنع الشبكي **reticular dysgenesis** : عسر التصنع الشبكي هو شكل متغاير نادر **SCID** ينشأ من نقص التطور المناسب للخلايا الجذعية و يتَّصف بغياب المحبَّبات بالإضافة لفقدان الخلايا البائية و التائية في الجهاز المناعي المستحدث .

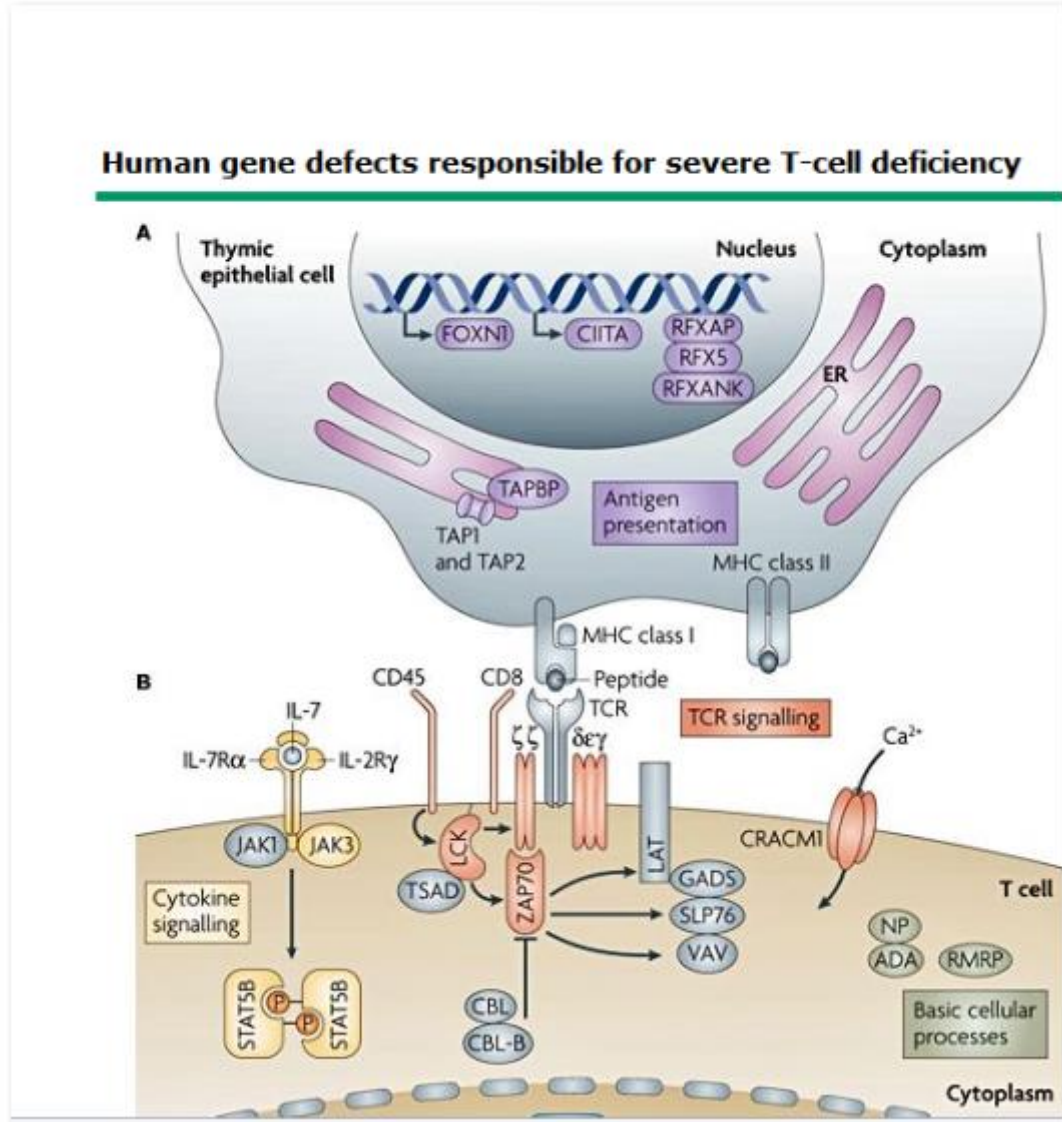
الطفرات في أدينيلات كيناز 2 المتقدري mitochondrial adenylate kinase 2 تم كشفها في المرضى المصابين بعسر التصنع الشبكي

6 - عوز السلسلة α لمستقبل **IL7R** : تترافق العديد من أعواز معقّد CD3 complex (γ ϵ σ and ξ) مع **SCID**

7- عوز المورثات المفعلة للتأشيب (**T-B-NK+**) : RAG1- RAG2 recombination activating genes تنشأ متلازمة Omenn من طفرات تؤدي لاضطراب في وظيفة Ig و مورثات TCR recombinase genes و هذا يشمل طفرة Artemis (أنزيم يفتح حبكة DNA hairpin خلال إعادة ترتيب متنوع الاختلاف during variable diversity joining VDJ rearrangement) و أعواز RAG2, RAG1 .

8- عوز ليغاز-4 (**T-B-NK+**) **ligase 4 deficiency**

9- عوز **CD45**



ملاحظات

نقص تصنع الشعر و الغضروف يصنف **SCID** على الرغم من أن نسبة مهمة من المرضى لديهم صيغة أقل شدة و لا تحتاج لإعادة بناء الخلايا الجذعية

عوز فوسفوريلاز نوكلئوتيد بورين (PNP) Purine nucleotide phosphorylase و IL2 شديد كفاية في طبيعتها لتصنف **SCID** و عيوب أخرى تحدّد كل عام. العيب الجزيئي الدقيق المطلوب في عوز إنتاج IL2 غير معروف و لكن هذا العيب يترافق عادة مع عيوب إنتاج السيتوكينات.

هذه هي الصيغ الأكثر شيوعاً و الموصوفة بشكل افضل لكن ليست كلّ الحالات الوراثية التي تؤدي إلى SCID موصوفة بشكل جيد .

يأتي الرضع المصابون ب **SCID** عادة بإنتانات ثانوية لفقد وظيفة الخلايا التائية مثلاً المنكيس الرئوي الكاريني ، داء المبيضات الجهازية ، إنتانات حالية معممة ، فشل نمو شديد ثانوي لإنتانات امعاء او إسهال .داء الطعم ضدّ الثوي **GVHD** من منتجات الدم غير المشعّة هو سبب مهمّ للمرضة .

معظم مرضى **SCID** لديهم غدد تيموسية ضامرة و تجمّعات خلايا لمفاوية قليلة أو غياب اجسام هاسال . النسيج اللمفاوي المحيطي عادة غائب أو ناقص بشدّة . في بعض الحالات تتطور لمفاويات قليلة النسيطة ضعيفة الوظيفة مفعلة ربما بسبب زيادة التحريض المستضدي الذي قد يحدث بسبب قصور تصفية المستضدات بشكل مناسب .

2- الآليات الإمرضية الوراثية : Pathogenetic mechanisms

يمكن ان تقسم الآلية الإمراضية ل SCID بشكل أكثر تفصيلاً إلى الآليات الخمس التالية على أساس المرحلة أو المراحل و التي يتوقّف فيها تكوين اللففاويات lymphopoiesis

1- الإشارات المعيبة للمفوكينات Defective lymphokine signaling :

- قد يحدث توقّف block باكر في سبيل تمايز الخلايا التائية T cell differentiation pathway . تحدث الصيغة الأكثر شيوعاً ل SCID في (40-60%) من المرضى هي **XL-SCID** و التي تنشأ من عيوب في السلسلة المشتركة γ لمستقبلات الإنترلوكين ، يؤدّي هذا العيب الجزيئي إلى غياب نضج الخلايا NK و T cells ، على الرغم من وجود دليل يقترح أن سلسلة γ مطلوبة involved في تطوّر B-cell .
- مستقبلات السيتوكينات cytokine receptors التي تشترك بالسلسلة المشتركة γ تشمل IL2,IL4,IL7,IL9,IL15,IL21 و هي تعمل على زيادة الافة الرابطة للسيتوكين cytokine binding affinity و تنبغ الإشارة signal transduction . يفعل ارتباط السيتوكين إلى السلسلة γ من هذه المستقبلات سبيل الإشارة الذي يتضمّن تيروزين كيناز 3 داخل الخلوي الذي يتم تنظيمه بشكل أعلى upregulated عندما تفعل T cell . يحرّض انخفاض الإشارات downstream ل JAK3 3 طرق إشارة إضافية signal transducers و مفعّلات الاستنساخ (STATs) activators of transcription .
- غياب السلسلة المشتركة γ أو السلسلة α لمستقبل IL7 يمكن أن تفعل JAK3 إلى طلائع الخلايا التائية Pro T cells في نقيّ العظام و بذلك يصبح نضج الخلايا التائية و تمايزها غير ممكن . بشكل مشابه تمنع الطفرات في JAK3 التكاثر و التمايز في طلائع الخلايا التائية Pro T cells ، السلسلة المشتركة γ مشتركة كمستقبل ل IL5 و هي عامل مفتاحي لنمو الخلايا القاتلة NK بذلك العيوب في سلسلة γ المشتركة و JAK3 تؤدي إلى **SCID: T-B+NK-** بينما طفرات السلسلة α مستقبل IL7 تؤدي إلى **SCID: T-B-NK+** بالإضافة لذلك عيوب جزيئات الإشارة تترافق مع مستقبل T-cell يمكن ان تؤدي إلى **SCID** . الأمثلة تشمل طفرات في LCK و ZAP-70 genes . مورثة اخرى مرتبطة بمستقبل السيتوكين هي JAK-1 و التي يمكن أن تؤدي إلى **SCID** عندما تكون معيبة.

2- الموت الخلوي المبرمج الثانوي لتراكم المستقبلات السمية :

- **Apoptosis secondary to accumulation of toxic metabolites** استقلاب Purine الشاذ قد يلعب دوراً في إمراضية **SCID** ، ADA و PNP مطلوبان لسبيل كنس البورين ، عيوب ADA , PNP ، يمكن أن تؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج apoptosis و **SCID: T-B-NK-** عوز ADA يشكّل 20% من كل حالات **SCID** . يؤدي لتراكم مستقبلات وسيطة مثلاً (GTP,ADP,dATP) و التي تسبّب سمية اللففاويات خاصة مع اللففاويات التيموسية غير الناضجة . عوز PNP شبيه ميكانيكياً بعوز ADA من حيث ان تراكم الوسائط (في هذه الحالة dGTP) يؤدي لتأثير سمي على اللففاويات lymphotoxic effect . في الحالتين وظيفة T-cell تتأثر بمعظمها بشكل شديد .

3- عيوب الإشارة الخلوية الخلوية في مستوى و قبل مستقبل الخلية التائية

Defective cell signaling at and before level TCR

- فوسفاتاز تيروزين phosphatase tyrosine يوجد في الاغشية الخلوية للخلايا المولدة للدم أساسي في تنظيم نقل إشارات السطح الخلوي في الخلايا البائية و التائية ، عوز CD45 يمكن ان يؤدي إلى **SCID: T-B+NK-** CD3 هو معقد من بروتينات الغشاء transmembrane protein ($\sigma, \gamma, \epsilon, \xi$) و التي تشكّل مركب ثنائي الجزيئة غير متجانس مع TCR عبر الرابطة Ligand التي ترتبط ب TCR التفعيل المعتمد على التيروزين المستقبل المناعي (ITAMS) immunoreceptor tyrosine based activation motifs و عندها تفعل Kinase ZAP-70 فتصبح مفعّلة لتبدأ احداث الترميز الأولي .
- عوز σ CD3 يترافق مع عيوب الإشارة قبل مستقبل الخلية التائية pre-TCR signaling بينما فقد ϵ CD3 (lack of) يؤدي إلى غياب TCRs الناضجة في المحيط و كلاهما يترافق مع **SCID: T-B+NK+**

- عوز ZAP-70 يسبب نقص تفضيلي للخلايا CD8 مسببة SCID لا نمطي بشكل مشابه عوز CD3 مع تعداد لمفاويات مطلق قريب من الطبيعي على الرغم من ان هذه اللمفاويات وظيفتها مضطربة dysfunctional التعبير المعيب defective expression لجزيئات MHC يخرب disrupts ظهور المستضد في مستوى قبل مستقبل الخلية التائية pre TCR level مؤدياً لمتلازمة اللمفاويات العارية bare lymphocyte syndrome و التي تؤدي إلى عدم قدرة الخلايا التائية T cells على القيام بوظيفتها . المرضى بهذه الحالة يمكن ان يكون لديهم عيوب في المنطقة المنظمة regulatory region لمورثة MHC الصف الثاني أو عيب في منظم الانتساخ CTIIA regulator transcription والمسؤول عن تنظيم التعبير عن مورثات MHC-2

4 - عيوب مستقبلات الخلايا التائية و إعادة تنظيم مورثة الغلوبولين المناعي

- Defective TCR and Ig gene rearrangement

- TCR الشاذ و كذلك شذوذ إعادة تنظيم مورثة Ig يمكن ان يحدثا . فيصبح كل من T-cell و B-cell يتطلبان عملية process من التأشيب recombination و التي فيها تراكيب متنوعة من مورثات VDJ تجمع لخلق مستقبلات ضدية نوعية و فريدة . العديد من انزيمات التأشيب recombinases تلعب دوراً حاسماً في هذه العملية
- RAG1 , RAG2 التي تتوسط كسر DNA ثنائي الطاق البدئي double strand breaking DNA بتسلسل نوعي يمكن الربط التالي لقطع المورثة المتنوعة . الطفرات في RAG1 , RAG2 تؤدي إلى SCID: T-B-NK+ (نمط شكلي) و متلازمة Omenn و التي فيها تتبقى فيها فعالية تأشيبية residual VDJ recombination activity

مورثة Artemis تتوضع على الصبغي 10 تشفر منتجاً يلعب دوراً في تأشيب VDJ و تتوافق مع SCID الذي يتطور من الحصار الباكر early blocking في تطور B-cell, T-cell . عيوب اتصال Artemis splice defects قد يسبب عوزاً مناعياً مختلطاً خفيفاً نسبياً لا نموذجياً . مورثة DNA PK هي سيرين تريونين بروتين كيناز معتمد على DNA : DNA dependent serine Threonine protein kinase مطلوبة للتأشيب الصحيح . طفرات في هذه المورثة جسمية مقهورة و يمكن ان تؤدي إلى عوز مختلط . DNA لدى هؤلاء المرضى تنصف بزيادة الحساسية للأشعة radiosensitivity .

5- عسر التصنع التيموسي Thymic dysgenesis

عسر التصنع التيموسي الشديد يؤدي إلى فقد الخلايا التائية مؤدياً إلى SCID: T-B+NK+ هذا يرى نموذجياً في الصيغ الشديدة لمتلازمة ديجورج و ترافقية CHARGE .

3- السببيات Etiology :

الطفرات المورثية Genetic mutations:

تحليل الطفرات حدد بدقة العديد من انماط SCID : أكثر من 20 موقع مورثي مذكورة في الموقع On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database

مع كل ذلك SCID يتصف بشذوذات عميقة في وظيفة T-cell ، B-cell ، NK-cell .

الطفرات المورثية يمكن ان تكون مرتبطة بالصبغي X (X-linked) ، جسمية مقهورة autosomal recessive ، أو مفردة sporadic بالاعتماد على موقع المورثة المصابة . على الرغم من ان قائمة العيوب المورثية واسعة يمكن ان يصنف المرض stratified تبعاً لغياب وظيفة الخلية التائية T-cell function ، مع أو دون غياب دفاعات الثوي B-cell , NK-cell

Severe combined immunodeficiency (SCID) classification and gene defects*:

T-B+NK+ SCID	
<i>Interleukin-7 receptor alpha chain (CD127)</i>	IL7RA
<i>Actin-regulating protein coronin 1A (CORO1A)</i>	CORO1A
CD3 chain components	
CD3 delta	CD3D
CD3 epsilon	CD3E
CD3 zeta	CD3Z
CD45	PTPRC
T-B+NK- SCID	
<i>X-linked SCID, common gamma chain (gamma-c)</i>	IL2RG
<i>Janus kinase 3</i>	JAK3
T-B-NK+ SCID	
<i>Recombinase activating genes 1 and 2</i>	RAG1, RAG2
<i>ARTEMIS</i>	DCLRE1C
<i>DNA protein kinase catalytic subunit (DNA-PKcs)</i>	PRKDC
T-B-NK- SCID	
<i>Adenosine deaminase</i>	ADA
<i>Reticular dysgenesis</i>	AK2

The defects listed in *italics* are the most common forms of SCID.

* Some defects in these genes lead to milder, non-SCID combined immunodeficiencies.

الانتانات الانتهازية Opportunistic infections

فقدان المناعة يؤدي إلى إنتانات انتهازية شديدة و التي تؤدي إلى التطور السيء السريع للمرض ، بشكل أساسي معظم الكائنات الخاملة infectious organisms يمكن ان تسبب المرض و لكن التالية هي الإنتانات الأشيع في **SCID** :

- 1-الإنتانات الفيروسية** الفيروس الخلوي العرطل (CMV) و تسبب التهاب كبد او التهاب رئة ، نظيرة الانفلونزا ، الفيروس الخلوي التنفسي (RSV)، و الفيروسات الغدية Adeno virus (ذات رئة) ، الفيروسات المعوية (enteroviruses) و الفيروسات العجيلية Rota virus (الإسهال) ، فيروس الحماق Varicella-Zoaster virus فيروس الحلا البسيط Herpes Simplex virus HSV و الفيروس الحلاي الإنساني -6 human herpes virus -6) داء جلدي منتشر –التهاب سحايا (

2-إنتانات الفطور :

-إنتانات المبيضات البيض : السلاق Thrush ، التهاب الجلد الحفاضي يترقى لإصابة جلدية منتشرة ، داء المبيضات الصفراوي الكلوي .

-إنتانات الفطور الجلدية

-إنتانات مستخفيات الأبواغ cryptosporidial infections

-إنتانات الرّشاشيّات Aspergillus infections (ذات رئة)

3- الإنتانات الجرثومية : العنقوديات المذهبية SA ، العقديات Streptococci ، و المكورات المعوية enterococci (تقّيح الجلد ، ذات رئة متكرّرة، القوباء) ، العصيّات الزرق Pseudomonas aeruginosa (أكتيمه الساق المواتية) ecthyma gangrenosom المتكيس الكاريني (ذات رئة) ، المتفطّرات اللانموجية ، المكورات الرئوية Pneumococci و الجراثيم الشائعة الأخرى : المستدميات النزلية haemophilus influenza و الليستريا Listeria و الفيلقليات Legionella و أنواع الموراكسيلا Moraxella .

4- إنتانات الاوالي Protozoa (الإسهال)

العوامل المحرّضة Exacerbating Factors :

يمكن أن يظهر عدد من العوامل المحرّضة في مرضى SCID .في معظم الحالات وجود الخلايا T الأموية T-cells maternal لا عرضي ، و لكن تقريباً 30-40% من الرضع المصابين ب SCID يطورون تغييرات خفيفة مثل حمى مع ارتشاح الجلد بالخلايا التائية، ارتفاع تعداد الإيوزينيات ، ارتفاع مستوى خمائر الكبد و ارتشاح بالخلايا T حول وريد الباب و لكن لم تُسجّل حالات قاتلة من داء الطعم ضد المضيف GVHD و الناتج عن خلايا الأم .

يحدث SCID بعد دخول لمفاويات مماثلة وظيفية مناعياً بسبب عدم توافق طعوم نقي العظم أو منتجات الدم المنقولة .الأعراض و العلامات تشمل : التهاب الأدمة الاحمراري النخري ، تسحّج المخاطية المعوية ، و تخرب البشرة الصفراوية . في الماضي مات العديد من الرضع عندما كانوا يمّنعون روتينياً باللقاحات الفيروسية ب vaccinia gangrenosa أو progressive vaccinia . لقاح عصيّة كالمات غيران bacilli Calmatte-Guerin (BCG) ، الذي لا يزال يستعمل في العديد من البلدان ، يمكن ان يؤدي إلى إنتان منتشر قاتل، اللقاحات الحية مثل BCG و لقاح الحماق Varicella vaccines يجب أن لا تعطى لمرضى SCID .

4- الوبائيات Epidemiology :

الولايات المتحدة USA

وقوع سجل تقريباً 1 في 100,000 و لكن تطور الكشف المبكر للأشخاص المصابين أظهر أنّ الوقوع الصحيح هو أعلى مما كان معتقداً (قريب من 1 حالة لكل 50,000-75,000 من الولادات)

تقريباً 50 % من المرضى SCID مرتبطة بالصبغي X (أي طفرة السلسلة المشتركة y) الباقي 50% صيغ متنوعة من SCID الجسمي المقهور . تقريباً 25% من مرضى SCID الجسمي المقهور معوزة JAK-3 ، 40% معوزة ADA ، الأشكال الأخرى تشكّل 35% من الشكل الجسمي المقهور .

الإحصائيات الدولية International statistics

التواتر الدولي قريب منه في الولايات المتحدة ، العديد من البلدان تبقى على تسجيل المرضى بأعواز المناعة البدئية ، في أستراليا الوقوع المقدّر ل SCID هو 0,15 كل 100,000 ، في النرويج 0,45 كل 100,000 ، في سويسرا 0,47 كل 100,000 ، في السويد 2,43 كل 100,000 من المواليد الأحياء .

التوزّع الديموغرافي المرتبط بالعمر Age related demographics :

النسبة العظمى من حالات **SCID** تظهر في المرضى الأصغر من 3 أشهر (العمر الوسطي لدى البدء شهران) و العمر الوسطي لدى التشخيص 6,5 شهر. المرضى معوزو **SCID ADA** يبدو أن لديهم طفرات أقل شدة و يظهر في السنة الثانية من العمر و لكن نادراً ما يحدث. المرضى الفنلنديون مع متلازمة نقص تصنع الغضروف و الشعر قد يبقون على قيد الحياة حتى نهاية الطفولة أو البلوغ حيث يصبح السرطان خطراً حقيقياً.

التوزع الديموغرافي المرتبط بالجنس : Sex related demographics

50% من حالات **SCID** هي X-linked (تحدث فقط في الذكور) . فقط $\frac{1}{3}$ الذكور مع طفرات السلسلة γ المشتركة لديهم قصة عائلية إيجابية و التي تشير أن الطفرات المستحدثة de novo mutations مسؤولة عن نسبة مهمة من حالات **SCID**. الحالات المتبقية من **SCID** تسببها طفرات متنووعة جسمية مقهورة تصيب الذكور و الإناث بشكل متساوي. اطلب القصة العائلية للقرابة أو الحالات التي تظهر لدى الولادة inbred population. الطفرات ذات الأصل المتشابه homologous mutations أكثر شيوعاً في هذه الحالات لذلك فإن نسبة الذكور /الإناث هي 1/3.

5- الإنذار : Prognosis

بدون معالجة تحدث الوفاة عادة خلال السنتين الأوليتين من العمر. يجب وضع التشخيص قبل أن تحدث الإنتانات الشديدة المهددة للحياة، حيث يمكن أن يُحافظ على المناعة بالمعويضات الأنزيمية أو بزرع النقي BMT، تؤدي مثل هذه المعالجة إلى بقيا طويلة مع زرع النقي و تقنيات إعادة بناء الخلايا الجذعية.

تمت لدى العديد من المرضى إعادة الترميم بشكل كامل دون اختلاطات.

داء الطعم ضد الثوي GVHD من اندخال الخلايا الاموية يمكن أن يحدث في أي حالة **SCID**، نقل منتجات الدم غير المشعة هو سبب مهم ل GVHD في كل حالات **SCID**، انخفاض خطر GVHD أو قصور الطعم بشكل مهم بسبب التقنيات الحديثة التي تتضمن نفاذ الخلايا التائية T-cell depletion باستعمال الأضداد وحيدة النسيلة، و بشكل كامل استعمال الخلايا الجذعية CD34+ من دم الحبل السري في مرضى مختارين مع **SCID**، التنشيط المناعي قبل الزرع غير ضروري.

المرضى ذوو الوضع التغذوي الجيد well nourished، غير المخموج و أصغر من 6 أشهر قبل الزرع، لديهم أفضل النتائج best outcome، يترافق زرع الخلايا الجذعية المماثلة المؤدة للدم HSCT مع نتائج أفضل.

المرضى المصابون بطفرات JAK3 أو سلسلة γ المشتركة لديهم خطر متزايد لنقص الغاماغلوبولين بعد الزرع hypogammaglobuline بسبب احتباس خلايا B المستقبلية (recipient) التي لا تستجيب بشكل كافٍ للاتصال مع خلايا المتبرع على الرغم من أنه من النادر أن ينجو مرضى **SCID** دون ازدياد (إعادة بناء) الخلايا الجذعية، فإن المعالجة المورثية gene therapy قد تصبح بديلاً ممكناً viable alternative لمرضى **SCID** XL- و عوز ADA في المرضى غير القادرين على إيجاد متبرعين إذا تم منع اختلاط الابيضاض اللمفاوي الحاد بشكل فعال.

تابع المرضى مع طفرات ADA الأقل شدة الحبة حتى البلوغ، معالجة الاختيارية لعوز ADA هي الإغاضة ب ADA المعالج ب إيثيلين غليكول polyethylene glycol treated ADA replacement على الرغم من انه لا يعيد الوظيفة لطبيعتها.

قد يكون نقص تصنع الشعر و الغضروف خاصة في التجمعات الفنلندية Finnish populations أقل شدة.

تتصف مرحلة الرضاعة المبكرة بفشل ناكس للنمو، و عدد من الإنتانات الشائعة مثل التهاب الأذن الوسطى، و إسهال diarrhea و الإنتانات الانتهازية مثل داء المبيضات الجلدي المخاطي و إنتانات CMV، إذا لم يكشف **SCID** بعمر 6 أشهر تصبح الإنتانات الانتهازية أكثر وضوحاً more evident خاصة ذات الرئة بالمتكيس الكاريني P jiroveci pneumonia، الإنتانات الفطرية الغازية invasive fungal infections، قد تصبح الأمراض الفيروسية الشائعة

لدى الاطفال قاتلة لدى مرضى SCID ، و هذه تشمل الإنتانات ب Epstein –Barr virus (EBV) .VZV,RSV,Rotavirus,Parainfluenza virus,enterovirus,adenovirus

في الحالات التقليدية :يسبب التلقيح بذراري الشلل القموي المضعفة إنتاناً معمماً و يؤدي للموت .

لدى بعض المرضى المصابين بمتلازمة نقص تصنع الشعر و الغضروف ، عوز ADA ،طفرات MCH-2 أو الطفرات الأقل شدة في XL-SCID معدّل وقوع عالٍ ل NHL .

6- تثقيف المريض Patient education

ينبغي أن تخبر العائلات عن مخاطر الإنتان و بذلك تبدأ الخطوات المناسبة appropriate steps لتجنب التعرّض للإنتان ، يجب أن يُحذروا من تجاهل الحرارة fever و الطفوح rashes و الدعث malaise في الطفل المصاب هذا يمكن أن يشير إلى إنتان خطير .

يجب ان يُعلّم الأهل أنّ الطفل ينبغي أن لا يتلقّى لقاحات فيروسية حيّة خاصة الشلل polio و السلّ BCG . تلقيح الأطفال المصابين ب SCID قبل المعالجة ليس فقط من دون نتيجة futile لأنهم لا يستطيعون تركيب الاضداد و لكن أيضاً خطر جداً .

الفيروس الحيّ المضعف live attenuated virus يمكن أن يكون مميتاً و قد يؤدي للمرض لدى هؤلاء الأثوياء مضعفي المناعة .

الاستشارة الوراثية genetic counseling جزء أساسي من العناية الطبية للعائلة و فرصة التشخيص قبل الولادة يجب أن تناقش و ينبغي ان يعلم الأهل بخطر SCID لدى الأطفال القادمين بالاعتماد على السببية المرتبطة بالجنس او الجسمي المقهور ، خطر أن يحدث XL-SCID في طفل آخر هي 50% لدى الرضع الذكور ، الرضع الإناث لا يصبون و لكن لديهم خطر 50% لأن يصبح حاملات الطفرات الجسمية المقهورة بسبب SCID تضع الأقارب بخطر 1 من 4 لهذا الاضطراب .

مع الاحترام للموافقة على علم ينبغي أن تناقش إعادة ترميم الخلايا الجذعية بحرص مع العائلة خاصة لأن المتبرع قد يكون قريباً صغيراً جداً ليفهم مخاطر و فوائد الإجراء ، بهذه الحالات فإنّ حارساً خارج العائلة ربّما الأكثر فعالية في توجيه القرار .

أكثر من ذلك في تقدير احتمالية الوفاة في حال عدم ترميم الخلايا الجذعية ، من الاساسي أن نحذر العائلات من خطر الإنتان القاتل أو GVHD بعد زرع النقي .

يجب الإخبار عن الخطر العالي للإنتان المهدّد للحياة خلال نظام التنشيط المناعي التحضيري عندما يكون مستطباً ، بالإضافة إلى خطر فشل الازدراع و GVHD و قصور الطعم .

مع مرضى SCID الذين يفشلون بالازدراع أو يطوّرون GVHD بعد الازدراع قد يؤخذ بعين الاعتبار صيغ أخرى من ازدراع الخلايا الجذعية تشمل زرع خلايا الحبل السري . المعالجة لوراثية هي خيار ل XL-SCID و مرضى SCID معوزي ADA .

ثانياً : التظاهر السريري Clinical Presentation

1- القصة المرضية History :

قد يأتي المرضى المصابون بـ **SCID** بأمراض ناكسة ، أو متعددة شديدة خلال الأشهر الأولى من العمر في البدء يكون النمو طبيعياً و لكن فشل النمو مع النحول الشديد يتطور بشكل ثانوي للإسهال أو الإنتانات المزمنة . في الماضي كان **SCID** يشخص بعد ان يكتسب الأطفال إنتانات جديّة **serious infections** مثل ذات الرئة بالمتكيس الكاريني **P jiroveci (carinii)** . اليوم يعرف معظم الرضع قبل تطوّر فشل النمو أو الإنتان بالمتكيس .

خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العمر يأتي الرضع المصابون بـ **SCID** بإسهال مستمر أو ناكس ، التهاب اذن وسطى ، السلاق **thrush** و إنتانات تنفسية (انظر الشكل بالأسفل) في هذه الحالة يجب أن تؤخذ القصة الطبية و العائلية المفصلة مع الاهتمام الخاص بالإنتانات المتكررة. ينبغي أن تتضمن القصة أسئلة حول ما يلي :

- القصة العائلية للقرابة
- وفاة أقارب بمرحلة الرضاعة (وفيات متكررة خلال الرضاعة بسبب الإنتان أو وفيات غير مفسّرة لدى الرضع الذكور) أو إسقاطات **miscarriage** لدى الأم
- ضعف الرضاعة و قلة كسب الوزن
- إسهال مزمن
- الإنتانات السابقة خاصة ذات الرئة .

صورة



Image 1 of 3

This patient presented with fever and paralysis of his left arm 3 months after receiving his third oral poliovirus vaccine. Past history included chronic thrush presenting in the absence of antibiotic therapy or breastfeeding at 2 months, chronic diarrhea from 4 months, and recurrent otitis media. He was at the 90th percentile for height and weight, similar to his parents. Major histocompatibility complex (MHC) class II deficiency was diagnosed by immunologic tests.

التعليق : أتى المريض بحرارة و شلل بذراعه اليسرى بعد 3 أشهر من تناول لقاح الشلل الفموي الثالث . القصة المرضية تشمل سلاق مزمن ظهر بغياب معالجة بالصادات أو إرضاع والذي بعمر شهرين . إسهال مزمن من 4 أشهر و التهاب أذن وسطى متكرّر ، كان الطفل على الخط المئوي 90% للطول و الوزن بشكل مشابه لوالديه شخص له عوز معقد التوافق النسيجي الكبير **MHC2** بالاختبارات المناعية .

قد يسبب الإسهال rotavirus ، adenovirus ، و enterovirus . المستخفيات البوغية Cryptosporidiosis سجلت بشكل متكرر . الإسهال الذي يشبه داء كرون قد يكون اختلاطاً ل SCID كما هو الحال في عوز MHC-2 .

لدى المرضى المصابين ب SCID إنتانات متكررة و التي تكون عادة أشد مقارنة بالإنتانات التي تحدث لدى الأطفال أسوياء المناعة ، التواتر قد يكون أكثر من 8مرات بالسنة ، قد يحتاج المرضى الصادات الحيوية لأكثر من شهرين ، ببعض الحالات قد تكون الصادات الوريدية ضرورية ، قد يتطور لدى مرضى SCID خراجات أعضاء أو جلد ناكسة .

داء المبيضات الجلدي المخاطي عادة أشد مما هو متوقع و مقاوم على العلاج ، التهاب الأذن الوسطى الجرثومي و ذات الرئة شائعة . نشاهدها الإنتانات الفيروسية التالية

VZV,EBV,CMV,RSV,enterovirus,adenovirus,rotavirus,parainfluenza virus ، أسأل الأم عن عوامل الخطورة للإنتان ب HIV مهم الرضع . يتظاهر الرضع المخموجون ب HIV عبر المشيمة transplacental بشكل مشابه ل SCID.

تناسي وفاة رضيع سببه إنتان فيروسي أو جرثومي شائع منتشر دون تقصّ أوفى هو خطأ . عندما يتوقّى رضيع مع قصة غير اعتيادية لتكرار إنتانات شائعة شديدة ينبغي ان يجري فتح جثة autopsy لتقييم النسيج اللمفاوي و التيموسي . يمكن ان تبقى لمفاويات الدم المحيطي لعدة أيام و لذلك يجب أن يحفظ الدم لتقييم واسمات اللمفاويات البائية و التائية T-cell and B-cell markers بواسطة الجريان الخلوي flowcytometry و الاستجابة لمحرضات الطفرة mitogens .

تصبح العيوب في جهاز المناعة المتواسط بالخلايا أكثر وضوحاً ، لأنّ الإرضاع الوالدي قد يقنّع عيوب المناعة الخلطية خلال الفترة البكرة من عمر الوليد ، قد تحدث عيوب الخلايا التائية مثل داء المبيضات يصيب المري، مثلاً إنتان CMV الحصبة measles و الحماق varicella و التي تكون عادة محدّدة لذاتها ، تخمخ الرئتين و الدماغ مؤدّبة إلى ذات الرئة المهدّدة للحياة ، التهاب السحايا meningitis و إنتان الدم sepsis . يمكن أن تكون الإصابة الرئوية بالمتكيس الكاريني PCP شديدة أيضاً .

الظاهرة المناعية الذاتية autoimmune phenomena و خاصة فقر الدم الانحلالي hemolytic anemia و نقص العدلات أكثر شيوعاً في عوز CD3 و طفرات MHC-2 . تعداد اللمفاويات المطلق أقل من 3000/مم³ و الاستجابة التكاثرية proliferative response لللمفاويات لمحرضات الطفرة أقلّ من 10% من قيم الشاهد .

2- الفحص السريري Physical Examination :

يمكن أن يراجع المريض بما يلي :

- فشل النمو يتظاهر بنقص الوزن ، الطول ، و محيط الرأس

- تجفاف من من الإسهال المزمن

- التهاب إذن وسطى مؤلم ناكس ، الذي قد يكون اشدّ من النمطيّ شائع

- طمح إكزيمائي بسبب GVHD و الذي قد يشتبه بالتهاب الجلد التأتبي خاصة في متلازمة Omenn

- زيادة عدد مرّات التنفّس و الجهد و الخراخر بشكل ثانوي لذات الرئة خاصة PCP

- الحرارة من إنتان الدم الإنتانات الفطرية الجهازية أو الحلا المعمم .

- غياب النسيج اللمفاوي و يشمل اللوزتين : فقد الأعضاء اللمفاوية المحيطية المعرّفة ينبغي أن يزيد الشكّ ب SCID لدى الأطفال المصابين بإنتانات غازية متعددة .

-اعتلال العقد اللمفاوية | و ضخامة الكبد في متلازمة أو متلازمة اللمفاويات العارية

-العقائيل العصبية و التراجع التطوري خاصة في عوز PNP (و التي سببها وراثي و ليس إنتاني) الإرباك العصبي neurologic perturbation يحدث أيضا بشكل ثانوي لإنتانات الجملة العصبية المركزية CNS

-الموجودات البطنية تشمل المضض الثانوي لإنتانات المعدة المعوية و الضخامة الكبدية بسبب التهاب الكبد الفيروسي

-داء المبيضات candidiasis .

لدى الرضع المصابين ب SCID مجموعة متنوعة و واسعة من الاضطرابات الجلدية . تظهر خراجات الجلد الناكسة . قد يستمر داء المبيضات البيض المنتشر في الفم و منطقة الحفاض لما بعد مرحلة الوليد و قد يشمل باقي الجلد . يلاحظ التهاب الجلد المني الشديد على الفروة الأذنين و الطيات الأنفية الشفوية . يلاحظ التهاب الجلد أكزيماني الشكل الشديد intractable eczema-like dermatitis أيضاً . تشاهد القوباء و إنتانات الجلد الشديدة مع قرحات عميقة في العجان و اللسان و المخاطية الشدية . قد تتطور الدامل الناكسة.

قد نلاحظ التهاب الجلد الحلي المعمم أيضاً . قد تظهر التظاهرات الجلدية ل GVHD من الخلايا التائية المشتقة derived T-cells و التي تتفاعل مع خلايا الثوي بغياب خلايا T من الثوي المعارضة opposing تشمل مثل هذه التظاهرات :

- يمكن أن يحدث في الحالة الحادة طفح بقعي حطاطي maculopapular rash أو حصوي morbiliform و الترقى إلى احمرار أدمة erythroderma أو التهاب جلد تقشري exfoliative dermatitis
- في GVHD المزمن الآفات الحزازية الشكل lichenoid أو التصليبية sclerodermoid موصوفة .

تترافق الاضطرابات الجلدية لنقص التصبغ الجلدي incontinentia pigmenti وعسر تصنع الوريقة الخارجية مع نقص التعرق hypohidrotic ectodermal dysplasia مع إنتانات شديدة بالمكورات الرؤوية و توسع قصبي مترقي حتى بتعويض الغلوبولينات المناعية immunoglobulin (IG) replacement

الفطار الجلدي dermatophytosis غير شائع في مرضى SCID على الرغم من أن هذه الحالة وصفت مع سعة جسد منتشرة widespread tinea corporis بفطر trichophyton mentagrophytes يعاني. المرضى SCID بعوز Artemis أيضاً من قرحات تناسلية و جلدية كثيرة .

قد يتظاهر بعض المرضى مع صيغة خفيفة من SCID JAK3 deficient بثآليل عابرة جلدية منتشرة extensive cutaneous transitory warts .

يترافق عوز ADA مع شدوذات بالأضلاع و الفقرات تسببها عيوب في البنى الغضروفية

الشعر المبعثر sparse hairs ، شدوذات بزوغ الأسنان abnormal dentition و تخلخل العظام osteoporosis هي تظاهرات أخرى لمرضى SCID . الطفرات المتغايرة الناقصة شكلياً hypomorphic heterozygous في IKBA يسبب عسر التصنع الوريقة الخارجية الجسمي السائد مع عوز مناعي (AD-EDA-ID) مع اضطراب سبل إشارة العامل النووي كابا impaired nuclear factor kappa B (NFkB) signaling pathways و لكن هذا العيب يسبب اضطراب شديد في إشارة مستقبل الخلية التائية TCR مع النمط الشكلي الناتج SCID .

الصفات الفريدة لمتلازمة Omenn و المتلازمة الشبيهة بها Omennlike syndrome و التي تسببها GVHD و تشمل احمرار الأدمة erythroderma فرط التصنع اللمفاوي lymphoid hyperplasi ، فرط الإيوزينيات hypereosinophilia

و ضخامة الكبد hepatomegaly ، الأعداد المتزايدة من طفرات SCID الراشحة growing numbers of leaky SCID mutations بيّنت أنها تتظاهر بمتلازمة Omenn و بالتالي فإنّ هذه المتلازمة تعتبر أنها تتشكّل من عمليات التهابية مضطربة التنظيم تظهر بـ SCID الراشحة SCID dysregulated inflammatory processes revealed in leaky

3- الاختلاطات Complications :

يتعرّض المرضى لخطر الإنتانات بسبب عدم كفاية بناء الجهاز المناعي بزرع النقيّ BMT أو الإغصاة الأنزيمية enzyme replacement ، تتلو الإنتانات الانتهازية عادة إنتانات شائعة P jiroveci و تسبب ذوات الرئة الفطرية الوفاة في الحالات التقليدية ، تحدث إنتانات CMV,VZV,HSV بشكل نمطي لدى الرضع الذين للتو لديهم أخماج قابلة للعلاج ، يمنع التثبيط العصبي من الشلل و الإنتانات الفيروسية الأخرى إعادة بناء الخلايا الجذعية .

تأكّد من أنّ الطفل لم يتلقّق لقاحات فيروسية حيّة حتى إلى ما بعد زرع النقيّ BMT engraftment ، و خاصة لقاح polio أو BCG ، تلقيح الأطفال المصابين بـ SCID ليس فقط بلا فائدة futile لأنّهم لا يستطيعون صنع الأضداد و لكن خطر أيضاً لأنّهم قد يطوّرون المرض (مثلاً شلل الأطفال) من لقاحات فيروسية مضعفة attenuated viruses و قد يُتوقّن بعد التعرّض لهذه اللقاحات .

قصور الطعم بزرع النقيّ graft failure و داء الطعم ضدّ الثوي بعد الزرع GVHD معرّفان بشكل جيّد على الرغم من تحسّن تقنيات التحضير للزرع . قد يتطوّر GVHD إذا كانت أعطيت منتجات الدم التي أعطيت قبل زرع النقي غير مخلّصة من الكريات البيض بالترشيح أو التشيع تأكد أن منتجات ادم سلبية أيضاً لـ CMV لتجنّب المرض الجهازى به systemic disease cmv المعالجة الوراثية ترافقت مع الخباثات المحرّضة بالفيروسات . السرطان و خاصة لمفوما لا هودجكين non-hodgkin lymphoma ترى لدى المرضى بنقص تصنّع الغضروف و الشعر و الذين يعيشون حتى الطفولة المبكرة .

ثالثاً : التشخيص التفريقي Defferential Diagnosis :

1- اعتبارات تشخيصية Diagnostic consideration :

التشخيص الخاطئ لـ SCID على أنّه نقص غاماغلوبولين hypogammaglobulinemia هو أمر شائع ، عندما يأتي المرضى لأوّل مرة بإنتانات جرثومية شائعة مثل التهاب الأذن الوسطى و ذات الرئة ، يؤخذ بعين الاعتبار تشخيص غياب الغاماغلوبولين في الواقع فإنّ الوصوف السابقة لـ SCID كانت تدعى غياب الغاماغلوبولين السويسري Swiss agammaglobulinemia .

تقريباً في كلّ الحالات يميّز الجريان الخلويّ flowcytometry بين أعواز الخلايا البائية و فقدان الخلايا T الناضجة ، في الأعواز المناعية الأخرى خاصة متلازمة دي جورج DiGeorge قد تفقد الوظيفة التائية كلياً و تشبه سريرياً SCID ، التظاهرات لهذه الاضطرابات في الخلايا التائية.

عوز CD40 ligand (CD154) deficiency و هو نقص غاما غلوبولين مرتبط بالصبغي X-linked X hypogammaglobulinemia مع فرط الضد M ، hyper-immunoglobulin M (IgM) ، قد يتظاهر بالتهاب أذن وسطى متكرّر و ذات رئة بالمتكيس الكاريني كما هو الحال في SCID السابق لديه تجمّعات ناضجة من الخلايا T, B, NK على عكس الأشكال المتغايرة variants لـ SCID .

بالإضافة للحالات المذكورة في التشخيص التفريقي ، هنالك مشاكل أخرى ينبغي ان تؤخذ بعين الاعتبار :

-داء لاينر Leiner disease

-داء ليتزر سيوي Letterer-Siwe disease

-عوز المناعة البدئي primary immunodeficiency

الإنتانات الخلقية TORCH (rubella,cytomegalovirus,herpes simplex, toxoplasmosis) أو الإنتانات الأخرى

-الاشكال الأخرى من نقص الغاماغلوبولين

2- التشخيص التفريقي Differential diagnosis

-غياب الغاماغلوبين agammaglobulinemia

-التهاب الجلد التأتبي atopic dermatitis

-الاضطرابات المشتركة للخلايا البائية و التائية B-cell and T-cell combined disorders

-غياب الغاماغلوبولين لبروتون Bruton Agammaglobulinemia

-نقص تصنع الغضروف و الشعر Cartilage-Hair hypoplasia

-التظاهرات الجلدية للإيدز cutaneous manifestation of HIV disease

-الداء الكيسي الليفي cystic fibrosis

-داء الطعم ضد المضيف GVHD

-الإنتان بفيروس عوز المناعة البشري HIV infection

- فرط الغاماغلوبولين E (متلازمة جوب) Job syndrome

-المظاهر المناعية immunologic aspects لمتلازمة دي جورج

-داء الناسجات اللمفاوي Lymphohistocytosis

-الأدواء اللمفاوية التكاثرية lymphoproliferative disorders

- اضطرابات الخلايا التائية T-cell disorders

-متلازمة ويسكوت الدريتش Wiskott-Aldrich syndrome

- عوز المناعة المرتبط بالجنس مع فرط IgM

رابعاً: خطة العمل Workup

1- اعتبارات المقاربة Approach considerations

نقص اللعفاويات lymphopenia هو العلامة الكلاسيكية classic hallmark لداء عوز المناعة المختلط الشديد SCID و لكن يمكن أن نرى عدداً طبيعياً أو حتى مرتفعاً من اللعفاويات في نسبة مهمة من المرضى .

قد يشكّل الفشل في وضع التشخيص مشكلة لأنّ الطفل لم يكن ناقص اللعفاويات بشكل صريح خاصّة في مرضى متلازمة Omenn ، متلازمة اللعفاويات العارية و عوز IL-2 ، للحصول على الواسمات اللعفاوية markers و نتائج الاختبارات للأضداد و تكاثر اللعفاويات تساعد الطبيب في تجاوز هذه العثرة .

الدراسات المخبرية يمكن أن تجرى على أساس المحاكمة السريرية بالاعتماد على طبيعة الإنتان ، حماية الأعضاء المصابة خاصّة المعايير التي تقيس قدرة اللعفاويات على الاستجابة للعوامل المفعلة مثل pokeweed mitogen و phytohemagglutinin .

الدراسات الشعاعية غير مفيدة في تشخيص الحالة البدنية و لكن إجراء صورة الصدر قد يكون ضرورياً لتقييم ذات الرئة الثانوية ل SCID .

2- الدراسات المخبرية Laboratory studies

1- اطلب تعداد عامّ مع صيغة CBC لكشف نقص اللعفاويات، الأطفال المصابون ب SCID لديهم تعداد لعفاويات أقلّ من 3000/مكروتر

و لكنّ الرقم الطبيعي للعفاويات لا ينفي SCID لأنّ اللعفاويات قد تكون لا وظيفية .

ينبّه تعداد اللعفاويات المطلق الأقلّ من 2500/مكروتر لدى رضيع لإجراء متابعة لاحقة . و لكن أي رضيع مع إنتان شديد أو إنتان انتهازى يجب أن يجرى له تقييم مبدئي كامل، إجراء الغلوبولينات المناعية الإجمالية المصلية (Ig) متضمّنة IgE, IgM, IgA, IgG و خاصة IgM يمكن ان تكون منخفضة . و لكن حالاً بعد الولادة قد تكون مستويات IgG مرتفعة بشكل خاطئ بسبب IgG الأمويّ . إجرِ واسمات اللعفاويات بنفس وقت إجراء CBC للحصول على النسب المئوية و التعداد المطلق للعفاويات التائية CD+3 T cells, CD4+ T cells, CD8+ T cells و البائية CD19+ B cells و واسمات الخلايا القاتلة الطبيعية (CD16, CD56) natural killer (NK) cell markers .

يجب أن تقمّ وظائف الخلايا اللعفاوية بقياس الاستجابة للرّاصات phytohemagglutinin ، والتي هي محرّض غير نوعيّ موجه لتكاثر التائية ، concanavalin A و Pokeweed mitogen و كل منهما موجه لتكاثر الخلايا التائية و البائية .

يحدث الغياب التام لوظيفة الخلايا التائية باختبارات mitogen tests بوجود تعداد لعفاويات طبيعيّ بالنسبة للعمر في بعض أشكال SCID و يتضمّن ذلك النمط المرتبط بالجنس X-linked SCID و الذي فيه تكون كلّ اللعفاويات بائية .

متلازمة دي جورج هي مثال آخر تكون فيه اللعفاويات أكثر من 2000/مكروتر. دون وظيفة خلايا تائية أو على العكس يمكن كشف وظيفة طبيعية للخلايا التائية بالرغم من نقص اللعفاويات .

يمكن أن تحرّض مستضدات نوعيّة مثل الكزاز tetanus ، المبيضات البيض candida albicans تكاثر اللعفاويات ، و تمثّل مرحلة متقدمة في وظيفة اللعفاويات أكثر من الاستجابات للمحرّضات غير النوعيّة .

2- يجب أن نحدّد مستوى ADA, PNP في اللعفاويات ، الكريات الحمر أو مصوّرات الليف . قياس فعالية أنزيم ADA في الكريات البيض حسّاس و نوعيّ في كشف ADA-deficient SCID .

3- خذ بعين الاعتبار إجراء دراسات صبغيّة X- inactivation studies لتحديد فيما إذا SCID مرتبط بالجنس X-linked . تقريباً 50% من المرضى لديهم طفرات فردية sporadic mutations دون قصة إصابة أفراد بالعائلة .

4- أجر دراسات جزيئية molecular studies لتحديد أي من العيوب المورثية المعروفة .

حتى لو كان SCID غير مشكوك به إلا بعد وفاة الرضيع يمكن إجراء واسمات للمفاويات ،اختبارات mitogen responses و DNA studies . ينبغي أن يُحفظ الدم غير المتخثر anticoagulated blood لأنّ للمفاويات تبقى قابلة للحياة على الأقل 48 ساعة بعد الوفاة .فتح الجثة autopsy لتقييم التيموس و النسيج للمفاوية المحيطة و التي تشمل الطحال الأمعاء و اللوزتين مطلوب .

يمكن أن نرى تنبّط سلاسل الخلايا المولدة للدم في عسر التصنّع الشبكي و الذي فيه تنقص الخلايا النقوانية و قد تكون الكريات الحمراء و الصفيحات ناقصة . انحلال الدم المناعي الذاتي يمكن أن يكون اختلاطاً لأشكال من SCID و الذي فيها تبرز ظاهرة المناعة الذاتية autoimmune phenomena . يحدث فقر دم لا مصنّع في cartilage-hair hypoplasia

قد يكون من الصعب تحديد عيوب الخلايا التائية.

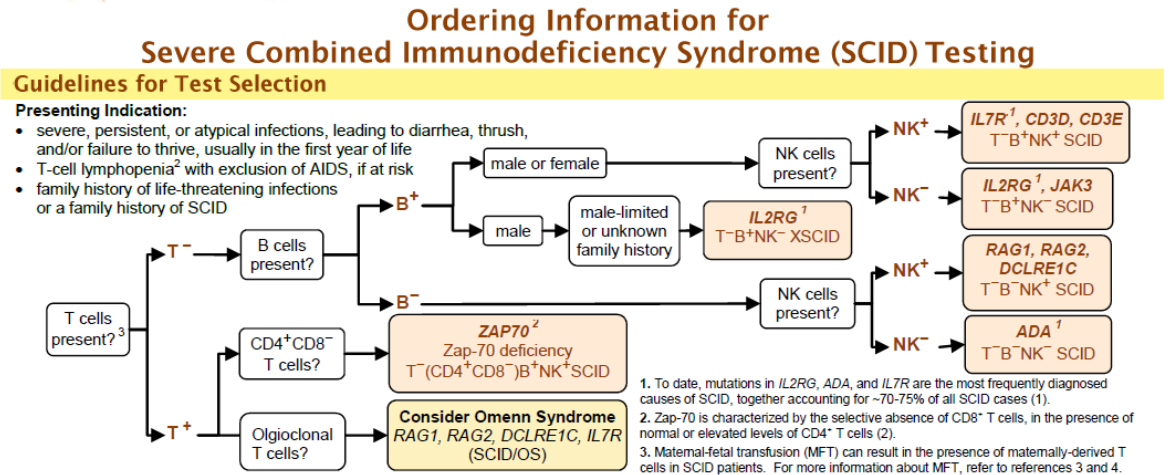
اقترح Somech و Roifman تحليل الطفرة للمرضى مع اختبارات مناعية طبيعية بشكل واضح لتشخيص الحالات غير النمطية atypical cases من عوز γC .

لنفي إنتان HIV طبّق اختبار HIV-DNA testing باستخدام تقنية PCR بسبب الأضداد الامّوية ، فإنّ اختبارات anti-HIV لا قيمة لها بهذه الحالة .لمساعدة على نفي الإنتان الخلقي طبّق اختبار المصل ل IgM ضد الإنتان المشتبه .

3- الجريان الخلويّ Flow Cytometry :

الطرق الحديثة لدراسة للمفاويات إن وجدت فهي تشمل قياسات الاستجابة التكاثرية ل B-cells و T-cells بتحريض mitogens و تحليل أنماط باستخدام الجريان الخلويّ . قد يكون تحليل المورثات النوعية التي تترافق مع عوز المناعة مفيداً .

بعد أن يتمّ التتميط للمفاوي يمكن بدء تحليل الطفرة mutational analysis بالاعتماد على النمط الظاهري للمفاويات و الموجودات السريرية بما في ذلك جنس الرضيع .



4- صورة الصدر Chest radiography :

يظهر تصوير الصدر تيموس صغير أو غائب في SCID الكلاسيكي . و لكن الرضع الأسوياء مناعياً قد لا يكون لديهم تيموس مرئي إذا كان لديهم إنتان صاعق overwhelming infection مثل إنتان الدم sepsis أو التهاب السحايا

meningitis . عيوب الخلايا التائية الأخرى خاصة متلازمة دي جورج ينقصها أيضاً النسيج التيموسي . وجود النسيج التيموسي لا ينفي SCID . لدى مرضى SCID الذين لديهم طفرات في ZAP-70 أو CD-3 نمطياً تيموس بحجم طبيعي normal –sized thymuses

صور الصدر أساسية في الكشف الباكر لالتهاب الرئة pneumonitis المسببة بالعوامل الممرضة الفيروسية و P jiroveci .

المرضى بعوز ADA و نقص تصنع الغضروف و الشعر قد يكون لديهم شذوذات عظمية تشاهد في الأضلاع و الفقرات على صورة الصدر . في عوز ADA تظهر صور الصدر بشكل نموذجي cupping و flaring للوصل الضلعي الغضروفي costochondral junction .

5- تقنيات التشخيص قبل الولادة Prenatal diagnostic techniques

التشخيص قبل الولادة يمكن ان نحاول إجراءه عندما تكون هنالك قصة عائلية إيجابية ل SCID ، اختبارات DNA المتوافرة تسمح بتحديد الطفرات التي تشمل JAK3,RAG2,RAG1,ADA,γC,IL7,Artemis كذلك العدد من الطفرات المورثية المترافقة مع نمط SCID الشكلي .

التشخيص قبل الولادة يمكن بواسطة عينة الزغابات الكورينية في الأسبوع الحادي 10 أو بعد ذلك ببزل السلى aminocentesis باستخدام طرائق DNA في العائلات التي تم تحديد المورثات فيها بدقة . عينات الدم الجنيني لاختبارات الجريان الخلوي flurocytometric sampling، اختبار المحرّضات mitogen response و مستويات الأنزيم يمكن ان تثبت التشخيص عندما يكون تحليل DNA غير ممكن عينات الدم السرية عبر الجلد percutaneous umbilical blood sampling يجرى لفحص الدم الجنيني لعوز الخلايا التائية T-cell deficiency و كذلك مستويات ADA .

6- تحليل الطفرة Mutational analysis

التقنيات لتحليل الطفرات تشمل مسح single strand conformation polymorphism (SSCP) و التي تكشف 85% من الطفرات ، و اختبار طبعة الإصبع مع نزع أكسجين ثنائي dideoxy finger printing ddF و هو اختبار أكثر حساسية . المعيار النموذجي لكشف تغير DNA هو تحديد DNA المورثي . تسلسل DNA المباشر يجب أن يطبق لبعض العيوب الجزيئية molecular defects مثل تلك بمستوى 3' و 5' للإكسونات exons و حيث لم تتوضّح not delineated full exon-intron structure البنية الكاملة إكسون –إنترن .

عندما لا يمكن إيجاد الطفرة بدقة فإنّ التحليل بالربط linkage analysis و دراسات حصر تعدّد الأشكال على طول القطعة restriction fragment length polymorphism (RFLP) يمكن أن تجرى من خلال العائلات . مع قدم advent تحليل الطفرات النوعي فإنّ هذه الخيارات قلّت الحاجة إليها .

تعدد الأشكال polymorphisms في مستقبلات الأندروجين استعملت لتحديد التعطيل غير العشوائي nonrandom inactivation للصبغي X في الأم و الأقارب من الإناث في العائلات التي يصاب فيها رضيع ذكر ب SCID دون وجوده في أصوله ضمن العائلة .

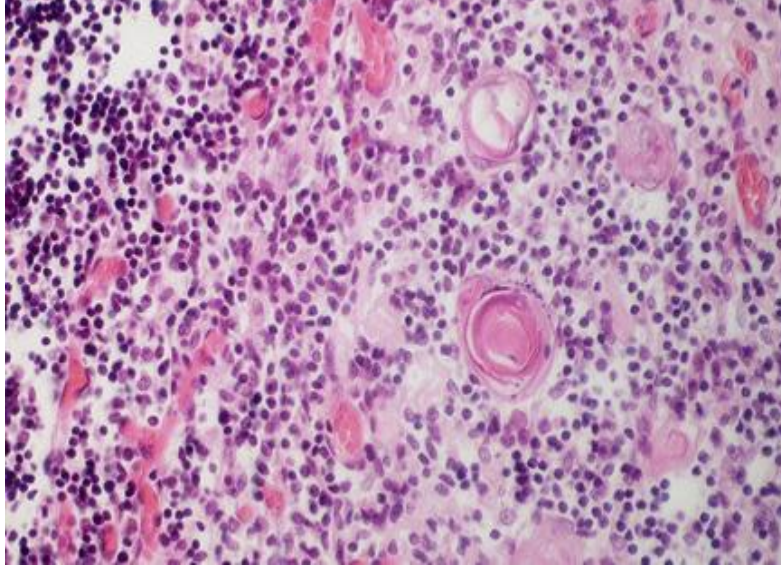
7- اختبارات أخرى Other tests

اختبار المسح لدى الوليد لدوائر اتصال مستقبلات الخلايا التائية T cell receptor excision circles (TRECs) استعملت لتحديد الرّضع الذين لديهم نقص بالمفاويات التائية T-cell lymphopenia . لم تكشف TRECs لدى الولدان المصابين ب SCID .

التنظير القصبي يستطبّ بشكل متكرّر لتحديد العامل المسبّب للإنتان الرئوي . التنظير و الخزعات مهمة في كشف امتداد و تحديد السبب في الإسهال و الأعراض الهضمية الأخرى .

8- الموجودات النسيجية Histologic findings

في **SCID** الكلاسيكي ، التيموس thymus صغير مع قليل من الخلايا التيموسية thymocytes و يفقد التمايز القشري اللّبي corticomedullary distinction و جسيمات هاسال . الظهارة epithelium طبيعية .



نسيجياً : التيموس في **SCID** يفقد جسيمات هاسال و تنفذ فيه الخلايا اللمفاوية ، في هذا الشكل جسيم هاسال يُرى إلى أيمن المركز .

قد يظهر الجلد و المعى ارتشاحاً بالخلايا الناسجة و الحمضات و الخلايا التائية المفعّلة غير الوظيفية البشرة قد يكون فيها بؤر مع فرط تقرّن و خطل تفران أو شواك شاذّ مع التفجّي و الإطراح الخلوي .

الأدمة الحليمية فيها وذمة و رشاحة منتشرة حول الأوعية مع بعض الخلايا الحمضة .

الطحال و العقد اللمفاوية بشكل وصفي ضامرة و لكن في GVHD الأموي أو المتواسط بالنقل أو في متلازمة Omenn قد تكون مفرطة التصنّع مع الناسجات و الحمضات . الطحال تنفذ منه اللمفاويات . على الرغم من ان خزعة العقدة اللمفاوية غير ضرورية للتشخيص فإنّ الموجودات يمكن أن تشير إلى ندرة الخلايا T,B و فقدان المركز النتوج اللوزتان و الناميات و لويحات باير غير متطوّرة أو غائبة .

داء الناسجات اللمفاوية المبلعم للكريات الحمر hemphagocytic lymphohistiocytosis ذكر في **XL-SCID** و متلازمة نقص تصنّع الغضروف و الشعر .

خامساً : المعالجة و التدبير Treatment and Management

1- الوقاية الدوائية من الإنتان :Pharmarmacologic prophylaxis against infection

لان الخلايا التائية غائبة أو مضطربة الوظيفة أو كليهما يتم إعطاء الوقاية من ذات الرئة بالمتكيس الكاريني (PCP) لكل المرضى حتى استرجاع وظيفة الخلايا التائية بواسطة زرع النقيّ BMT أو بعلاج آخر . سولفاميتوكسازول تري ميثوبريم هو الدواء المختار ويمكن ان يعطى لدى المرضى الأكبر من شهرين أو الذين لم يتطور لديهم يرقان وليدي مهم .

قد يكون أيضاً مناسباً في بعض الحالات الوقاية بمضادات الفيروسات مثلاً (acyclovir) . ينبغي بعد التعرض لفيروس الحماق VZV ان تعطى الغلوبولين المناعي الخاصّ بالحماق (VZIG) خلال 48 ساعة إذا كان بالإمكان ، قد يكون VZIG فعالاً حتى 96 ساعة من التعرض ، بعد هذه الفترة يعطى acyclovir و قد يمنع تطوّر أو يعدّل شدة

الخمج ب VZV .

2- المعالجة بتعويض الغلوبولين المناعي الوريدي IVIg Replacement Therapy

التوافق بين علماء المناعة السريريين هو جرعة من IVIg تساوي 400-600مغ/كغ شهرياً أو بجرعة تبقي بالحد الأدنى مستويات الغلوبولين المصلي IgG أعلى من 500مغ/دل أمر مرغوب . يتطلب مرضى XL-linked agammaglobulinemia و التهاب الدماغ و السحايا جرعات أعلى (1غ/كغ) و لربما معالجة داخل السيساء .

قياس مستويات IgG المصلي قبل التسريب كل ثلاثة أشهر حتى الوصول لمستوى ثابت و بعد ذلك كل 6 أشهر إذا كان المريض مستقراً قد يكون مفيداً في تعديل جرعة IVIG لتحقيق المستويات المصلية المطلوبة . للأشخاص الذين لديهم تحطيم عالٍ ل IgG المُسرّب ، فإنّ التسريب بشكل متكرّر (مثلاً كل 2-3 أسابيع) بجرعات أصغر قد يبقى على المستوى المصلي ضمن المدى المرجعي.

معدل حذف ل IgG قد يكون أعلى خلال فترة الإنتان الفعال و قد يكون مطلوباً قياس مستويات IgG المصلي و التعديل لجرعات أعلى أو فترات أقصر .

هنالك عدد هائل متوافر من مستحضرات preparations of IVIg (الجدول) للتعويض لدى عوز المناعة البدئية ، كل أصناف IVIg من المحتمل أن يكون مكافئاً . مع ذلك تختلف عمليات التعطيل الفيروسي viral inactivation processes (مثلاً مادة ممیعة منظّفة solvent detergent مقابل البسترة pasteurization و السائل liquid مقابل lyophilized) . قد يعتمد اختيار الأنواع على المشفى أو صيغة الرعاية المنزلية home care formulary و التوافر المحلي local availability و الكلفة cost

الجدول 2 مستحضرات الغلوبولين المناعي الوريدي

Table 2. Intravenous Immunoglobulin Preparations ([Open Table in a new window](#))

Brand (Manufacturer)	Manufacturing Process	pH	Additives	Parenteral Form and Final Concentrations	IgA Content, µg/mL
Carimune NF (CSL Behring)	Kistler-Nitschmann fractionation; pH 4, nanofiltration	6.4-6.8	6% solution: 10% sucrose, < 20 mg NaCl/g protein	Lyophilized powder 3%, 6%, 9%, 12%	Trace
Flebogamma (Grifols USA)	Cohn-Oncley fractionation, PEG	5.1-6	Sucrose free, contains 5% D-	Liquid 5%	< 50

	precipitation, ion-exchange chromatography, pasteurization		sorbitol		
Gammagard Liquid 10% (Baxter Bioscience)	Cohn-Oncley cold ethanol fractionation, cation and anion exchange chromatography, solvent detergent treated, nanofiltration, low pH incubation	4.6-5.1	0.25 M glycine	Ready-for-use liquid 10%	37
Gamunex (Talecris Biotherapeutics)	Cohn-Oncley fractionation, caprylate-chromatography purification, cloth and depth filtration, low pH incubation	4-4.5	Contains no sugar, contains glycine	Liquid 10%	46
Gammaplex (Bio Products)	Solvent/detergent treatment targeted to enveloped viruses; virus filtration using Pall Ultipor to remove small viruses including nonenveloped viruses; low pH incubation	4.8-5.1	Contains sorbitol (40 mg/mL); do not administer if fructose intolerant	Ready-for-use solution 5%	< 10
Iveegam EN (Baxter Bioscience)	Cohn-Oncley fraction II/III; ultrafiltration; pasteurization	6.4-7.2	5% solution: 5% glucose, 0.3% NaCl	Lyophilized powder 5%	< 10
Polygam S/D, Gammagard S/D (Baxter Bioscience for the American Red Cross)	Cohn-Oncley cold ethanol fractionation, followed by ultrafiltration and ion exchange chromatography; solvent detergent treated	6.4-7.2	5% solution: 0.3% albumin, 2.25% glycine, 2% glucose	Lyophilized powder 5%, 10%	< 1.6 (5% solution)
Octagam† (Octapharma USA)	Cohn-Oncley fraction II/III; ultrafiltration; low pH incubation; S/D treatment pasteurization	5.1-6	10% maltose	Liquid 5%	200
Panglobulin (Swiss Red Cross for the American Red Cross)	Kistler-Nitschmann fractionation; pH 4, trace pepsin, nanofiltration	6.6	Per gram of IgG: 1.67 g sucrose, < 20 mg NaCl	Lyophilized powder 3%, 6%, 9%, 12%	720
Privigen Liquid 10% (CSL Behring)	Cold ethanol fractionation, octanoic acid fractionation, and anion exchange chromatography; pH4 incubation and depth	4.6-5	L-proline (~250 mmol/L) as stabilizer; trace sodium; does not contain carbohydrate	Ready-for-use liquid 10%	< 25

	filtration		stabilizers (eg, sucrose, maltose)	
*IVIg products containing sucrose are more often associated with renal dysfunction, acute renal failure, and osmotic nephrosis, particularly with preexisting risk factors (eg, history of renal insufficiency, diabetes mellitus, age >65 y, dehydration, sepsis, paraproteinemia, nephrotoxic drugs). †Withdrawn from US market on September 24, 2010, because of unexplained reports of thromboembolic events.				

For each infusion, dose, manufacturer, and lot number should be recorded to allow review for adverse events or other consequences. All side effects that occur during the infusion must be recorded.

في كل تسريب ، ينبغي أن تُسجل الجرعة المُصنَّع و الكمية lot number ليسمح بمراجعة الأحداث الغير مرغوبة adverse events أو النتائج الأخرى . يجب تسجيل كل التأثيرات الجانبية التي تحدث خلال التسريب .

مراقبة نتائج اختبارات وظائف الكبد و الكلية بشكل دوري (تقريباً 3-4 مرات بالسنة) منصوص به أيضاً إدارة الغذاء و الدواء FDA

تنصح بذلك لكل المرضى الذين لديهم خطر لقصور الكلية (مثلاً لديهم مرض كلوي سابق، داء سكري ، نقص حجم ،إنتان دم ، شذوذات البروتين paraproteinemia و أولئك الأكبر من 65 سنة) و الذين يتناولون أدوية سامة للكلية nephrotoxic ، الجرعات المنصوص بها ينبغي عدم تجاوزها و معدلات التسريب infusion rate و التراكم concentrations ينبغي أن تكون بالحدود العملية الدنيا minimum practicable levels .

ينبغي إعطاء المعالجة البدئية ب IVIg تحت مراقبة لصيقة close supervision لطاقم خبير experienced personnel . خطر الارتكاسات غير المرغوبة adverse reactions بهذه الفترة عالٍ ، خاصة لدى المرضى مع إنتانات ، و أولئك الذين يشغلون معقدات مناعية . لدى المرضى مع إنتان فعال active infection ، يجب ان تُخفّض معدلات التسريب و تعطى نصف الجرعة dose halved (200-300 مغ/كغ) مع إعطاء الجرعة المتبقية باليوم التالي . ينبغي أن لا توقف المعالجة. عندما نصل لمستويات IgG طبيعية ، فإن الارتكاسات غير المرغوبة غير شائعة إلا إذا كان لدى المرضى إنتان فعال .

ضيق النفس chest tightness ، الألم الظهري back pain ، الألم المفصلي arthralgia ، الألم العضلي myalgia ارتفاع أو هبوط الضغط hypo- or hypertension الصداع headache الحكة pruritus ، الطفح rash ، و حرارة منخفضة الدرجة low grade fever . الارتكاسات الجدية هي الزلة التنفسية dyspnea ، الغثيان nausea ، الإقياء vomiting ، الوهط الدوراني circulatory collapse ، فقدان الوعي loss of consciousness .

يعتقد أنّ الفعالية المضادة للمتممة لتجمّعات الغلوبولين المناعي IgG ، anticomplementary activity of IgG aggregates in IVIG في مركب الغلوبولين المناعي الوريدي و تشكيل معقدات مناعية تعود للارتكاسات غير المرغوبة . سبب آخر هو تشكيل معقدات IG قليلة او كثيرة oligo- or polymetric IgG complexes و التي تتفاعل مع مستقبلات Fc و تحث trigger تحرير الوسائط الالتهابية .

معظم الارتكاسات غير المرغوبة معتمدة على المعدل . قد ينقص إبطاء أو وقف الدواء حتى تتراجع الأعراض من التأثيرات . قد يقي من ذلك إعطاء ibuprofen (5-10 ملغ/كغ فموياً كل 6-8 ساعات) . acetaminophen (15 ملغ/كغ/جرعة فموياً) ، diphenhydramine (1 ملغ/كغ/جرعة) أو hydrocortisone (6 ملغ/كغ/جرعة)

بحيث لا تتجاوز 100 ملغ) قبل ساعة من تسريب الدواء . في بعض المرضى الذين لديهم قصّة لتأثيرات جانبية شديدة يمكن أن يعاد إعطاء المسكّنات analgesics و مضادات الهستامين antihistamines .

القصور الكلوي الحاد اختلاط نادر و لكن مهم للمعالجة ب IVIg . تقترح التقارير أنّ منتجات IVIg تستخدم سكر القصب sucrose كمثبّت و هذا قد يترافق مع خطر أكبر لهذا الاختلاط . تقترح النخرة الانبويية الحادة و التّنكس الفجوي و النفروز الحلولي أذية حلولية للأنابيب الكلوية القريبة . ينبغي أن لا يتجاوز معدّل تسريب IVIg الحاوي على السكروز 3 ملغ سكروز/ كغ/دقيقة.

تشمل عوامل الخطورة للارتكاسات غير المرغوبة قصور كلوي سابق الداء السكري ،التجفاف ، العمر أكبر من 65 سنة ، إنتان الدم ، الاستعمال المشترك لأدوية سامة للكلية ، لدى المرضى ذوي الخطر المرتفع من الضروري مراقبة نسبة البولة و الأزوت (BUN) و مستويات الكرياتينين قبل بدء المعالجة و قبل كلّ تسريب .إذا اضطربت وظيفة الكلية فلا بدّ من وقف الدواء.

من المذكور أنّ أضرار IgE ل IgA تسبّب ارتكاسات النقل الشديدة في المرضى بعوز IgA . أبرز القليل من التقارير حدوث تأق صحيح لدى المرضى بعوز IgA الانتقائي و عوز المناعة الشائع المتغير common variable immunodeficiency الذين يطوّرون أضرار IgE ل IgA بعد المعالجة بالغلوبيولين المناعي. في الخبرات الواقعية هذا نادر جداً. بالإضافة لذلك هذه ليست مشكلة مرضى بروتون أو SCID .

الحذر ضروري لدى المرضى بعوز IgA (أقل من 7ملغ/دل) و الذين يحتاجون IVIg بسبب أعواز تحت صف IgG subclass deficiencies . مستحضرات IVIg مع تراكيز منخفضة من IgA الملوّث منصوح بها .

3- زرع نقي العظم Bone marrow transplantation

على الرغم من أن المعالجة للعنّاتية الإنتانية الحادة حاسم ، فإنّ الشفاء الوحيد لتقريباً معظم صيغ SCID هو زرع نقيّ العظم أو إعادة ترميم الخلايا الجذعية الأخرى other stem cell reconstitution . هذه المقاربة ناجحة إذا تمّ تشخيص المرض خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العمر . يترافق الازدراع الباكر قبل عمر 3,5 شهر عموماً مع بقيا أفضل .

تكون معدّلات البقايا مع الازدراع الباكر بالإضافة للمراقبة الهجومية و معالجة الإنتانات ، عالية 97% . ينبغي أن لا تعطى اللقاحات الحية قبل الزرع .

المتبرع المثالي بنقيّ العظام هو قريب متوافق بمستضدّ التوافق النسيجي HLA-matched sibling أو أحد الوالدين ، إذا كان الأقرباء موجودين . المتبرعون من الوالدين مع صيغة فردانية مطابقة haploidentical parent donors ، المتبرعون من غير القرابة مع توافق HLA-matched unrelated donors و المتبرعون متوافقي الأليل HLA 5/6 allele-matched unrelated donors أيضاً كانوا ناجحين . و لكن خطر قصور الطعم graft failure و داء الطعم ضدّ المضيف GVHD و عدم كفاية وظيفة الخلايا البائية تكون هنا أعلى ، إنّ الاستئصال بالعلاج الكيماوي قبل الزرع pretransplant chemoablation أو الوقاية من داء الطعم ضدّ الثوي GVHD prophylaxis غير مطلوبين لنجاح الطعم successful engraftment مع متبرّع مطابق ، و لكن ما سبق ضروري مع متبرعين موافقين غير مطابقين nonidentical HLA-matched donors .

يتضمّن التقييم قبل الزرع روتينيّاً اختبار المتلقّي و المتبرّع للعوامل الإنتانية مثل CMV, HIV, hepatitis viruses . بعد الزرع يجب أن تطبّق المعالجة الدوائية للوقاية من GVHD . كل منتجات الدّم ينبغي أن تتلقّى تشعيع بجرعة 25-Gy للوقاية من GVHD قاتل .

BMT هو المعالجة البدئية لعوز purine nucleotide phosphorylase (PNP) deficiency و متلازمة اللمفاويات العارية عندما يتوافر المتبرع المناسب ، و هي المعالجة البدئية أيضاً لمتلازمة Omenn و لكن المعالجة الكيماوية الاستئصالية قبل الزرع ضرورية بسبب ازدياد الخلايا الأموية maternal cell engraftment .

كان زرع النقي ناجحاً في السلسلة الأكبر من مرضى SCID في 80% من المرضى ، كانت وظيفة الخلايا التائية كافية في 90% من المرضى الذين بقوا survive 6 أشهر بعد الزرع و كانت وظيفة الخلايا البائية أيضاً كافية في 70% من هؤلاء المرضى ، خطة العمل workup تشمل تنميط معقد التوافق النسيجي الكبير major histocompatibility complex (MHC) typing لتحديد القريب المتوافق نسيجياً بشكل كامل fully matched sibling أو بحالة القرابة ، أحد الوالدين .

زرع النقي في الرحم in utero في الجوف البريتواني للجنين fetal peritoneal cavity كان ناجحاً مع إعادة ترميم reconstitution للخلايا التائية T-cells في مرضى X-linked SCID و في حالة واحدة بسبب عوز سلسلة α لمستقبل IL7 interleukin (IL)-7 receptor α chain deficiency . زرع الخلايا الجذعية من دم الحبل السري لمتبرع قريب و غير قريب هو خيار .

4- المعالجات الدوائية الأخرى other pharmacologic therapy

التعويض بالإنزيمات enzyme replacement

المعالجة البدئية ل **ADA-deficiency** هو الإغصاة بشكل مستمر ب polyethylene glycol-conjugated ADA (PEG-ADA). ينبغي أن تراقب لدى المرضى الوظائف المناعية و تقدّم الوقاية بالاعتماد على حالتهم المناعية، تؤدي الإغصاة الأنزيمية نمطياً لتحسن لدى مرضى **ADA-deficient SCID** و لكن لا تعيد بشكل كامل ترميم الوظيفة المناعية .

تعويض الانترلوكين Interleukin replacement

تعويض IL2 الوريدي هو المعالجة البدئية و BMT هو بديل إذا توافر المتبرع المناسب .

السيكلوسبورين و الانترفيرون Cyclosporine and Interferon :

المعالجة النوعية لالتهاب الجلد و ارتفاع الإيوزينيات في **SCID** هو التنشيط المناعي بواسطة cyclosporine و الإضافة الممكنة ل γ -interferon (INF) .

هذه الطرق استعملت لمعالجة متلازمة Omenn و لكن نظرياً ينبغي أن تكون فعالة في علاج GVHD الأموي maternal أو المحرض بنقل الدم .

5- المعالجة الوراثية Genetic therapy :

المعالجة الوراثية هي خيار ممكن لدى مرضى **XL-SCID** أو **ADA-deficient** و الذين ليس لديهم قريب مطابق ب HLA ، HLA identical sibling ، تعطى المعالجة بشكل مثالي قبل عمر 4 أشهر لتخفيف مخاطر فشل تبنيغ المورثة failed gene transduction و الابيضاضات . دراسات Murine تقترح أنّ المعالجة الوراثية يمكن ان تعمل أيضاً لطفرات JAK3 و RAG2 أيضاً. طبقت العديد من محاولات السريرية للمعالجة الوراثية و لكن هذه المقاربات لا تزال تتطلب تطويراً أوفى لتصبح روتينية .

وجدت تجربة سريرية للمعالجة الوراثية ل **XL-SCID** أنه في حالات الغرز المورثة الناجح successful gene insertion ، فإنّ خلايا T وظيفية تتطوّر خلال 18 أسبوعاً و قابلة للكشف لمدة تصل ل 5 سنوات بعد ذلك . تشمل الحوادث غير المرغوبة فشل الغرز المورثة و الابيضاض اللمفاوي الحادّ بسبب زيغ aberrant الغرز من خلال مورثة

LMO-2 كلاهما يحدث في المرضى الأكبر . أثبتت دراسات أخرى خطر الابيضاض لدى المرضى الذين يجرون المعالجة المورثية و محاولات جارية لتخفيف ذلك .

ADA-deficiency كان الصيغة الأولى ل SCID و التي تمت من أجلها محاولة العلاج المورثي و الفعالية ذكرت في 4 مرضى و هي تبقى في طور التجريبي experimental phase . على الرغم من الفوائد طويلة الأمد للمعالجة الوراثية المذكورة لمرضى SCID الذين لديهم ADA-deficient ، فإن الاختلاطات الخطيرة ارتفعت في بعض حالات المعالجة الوراثية لدى مرضى عوز سلسلة γ المشتركة .

تطوّر الابيضاض هو اختلاط للمعالجة الوراثية و يظهر أنه متعلق related بموقع غرز المورثة المنقولة transgene البعض يقترح أن النتائج الأفضل قد تحدث مع نواقل مختلفة different vectors أو مواقع غرز نوعية أكثر . ذكر خطر أكبر للاضطرابات المعرفية cognitive abnormalities و المشاكل السلوكية و العاطفية emotional and behavioral problems أيضاً لدى مرضى ADA-deficient SCID الذين تلقوا معالجة معيضة إنزيمية

6- الحمية Diet

عموماً لا يوجد حدود لنظام الحمية و لكن وجود الإسهال المزمن و فشل نمو يتطلب استشارة لأخصائيي تغذية و أمراض هضمية .

إعطاء التغذية المعوية أو الخلالية عادة ضروري للتأكد من تناول كمية كافية من الحريرات و المغذيات و الفيتامينات . نقص التغذية يُنقص من معدل نجاح إعادة ترميم الخلايا الجذعية و يزيد خطر الإنتانات الانتهازية .

7- النشاط Activity

عموماً النشاط محدود فقط بأي إنتانات التي قد تتطوّر ثانوياً لعوز المناعة . المرضى نفسه لا يتطلب تحديد النشاط الفيزيائي .

يُعزل الرضع المصابون بأي صيغة ل SCID لخفض خطر الإنتانات الفيروسية و الجرثومية . تجنّب الزحام في أماكن مثل المخازن ، عيادات الأطباء ، و المشافي مهم . مع ممارسة عادات النظافة مثل غسيل الأيدي الصارم . الممارسات السابقة بوضع المرضى في العزل العكسي reverse isolation (في الفقاعة) مع المحاذير مثل الحمية الخاصة لم يعد منصوحاً بها .

8- الوقاية Prevention

SCID يؤخذ بعين الاعتبار لمسح الولدان على أساس الجهرة population-based newborn screening . لا تقي اختبارات المسح من SCID و لكنها تحدّد بشكل باكر الرضع قبل تطوّر الاختلاطات ، و بذلك تسمح ببداية باكر للمعالجة ، يسمح التشخيص لدى الولادة بحماية أفضل للولدان المصابين ب SCID من الإنتان و تحسّن نتائج الزرع و بشكل مهم تحسّن النتائج في هذه الحالة المدمرة دون علاج otherwise devastating condition .

بعض الولايات تسمح كل الولدان للصيف الأكثر شيوعاً من SCID بتحديد دوائر استئصال مستقبلات الخلايا التائية T-cell TRECs. receptor excision circles TRECs هي منتج هامشي byproduct لإعادة تنظيم مستقبل الخلية التائية T-cell receptor rearrangement . يمكن أن تكشف في عينة جافة من دم الوليد باستخدام معايرة جزيئية فريدة unique molecular assay كمنح بدئي . تجرى لدى الولدان الأصحاء الاختبارات بأعداد كبيرة بينما لدى الرضع المصابين ب SCID فهي بالكاد قابلة للكشف barely detectable .

يجعل العوز الواضح pronounced deficiency ل TRECs في مرضى SCID تحديد TRECs اختبار مسح مقبولا . يسمح مثل هذا المسح بشكل مثالي بالتشخيص و زرع النقي قبل أن يصبح الرضع مرضى و بذلك يزيد بشكل كبير فرصتهم بالنجاة survival .

تم اقتراح تقنية المصفوفة الصغيرة microarray technology كأداة مسح screening tool لكشف العيوب المورثية الأكثر شيوعاً التي تؤدي ل SCID . قد تكون المشاركة بين هذه المعالجات الحل النهائي لمشكلة dilemma مسح SCID .

الاستشارة الوراثية ضرورية إذا كانت العائلة ترغب في مزيد من الأولاد اقترح إجراء الاختبارات قبل الولادة (عينة الزغابات الكوريونية chorionic villus sampling) إذا كان العيب المورثي معروفاً .

9- الاستشارات Consultations

يتطلب تدبير SCID عدداً من الأخصائيين المختلفين و تنسيق جهودهم قد يكون من التحديات . تحتم الحاجة لإجراءات شعاعية و مخبرية الاستشفاء في مراكز طبية ثالثة tertiary للعناية بالأطفال . يجب أن تبدأ الدراسات المخبرية لإعادة ترميم الخلايا الجذعية فوراً مع فريق BMT. في غضون ذلك تقدم استشارات التغذية و الهضمية دعماً مهماً.

كما هو الحال في أمراض عوز المناعة البدئية فإنّ العلامات الدقيقة subtle signs للإنتان ، المراضة/الوفيات من الإنتانات الشائعة و الحاجة لتقديم ازدرع الخلايا الجذعية يعزّز أهمية المراقبة المتكررة و التدبير لطبيب المناعة السريري clinical immunologist .

الاستشارة لأخصائي بالطب الداخلي و أخصائي الأمراض الإنتانية مهم في التدبير و الوقاية من الإنتان .

BMT يجب أن يُنسّق بين فريق أمراض المناعة/ الدم و فريق BMT . قبول المريض لعيادة immunology/hematology للمعالجة ب IVIg ، تسريب IL-2 ، أو المعالجة ب PEG-ADA في حال الضرورة

10- المراقبة طويلة الأمد Long-term monitoring :

تأكد من زيارات المتابعة لمراقبة الجهاز المناعي مع أطباء أخصائيين يتابعون مريض SCID ، العزل لتجنب انتقال الإنتان مطلوب ، عادة الاتصال يكون محدوداً مع عناصر العائلة المباشرين و الأصدقاء الذين يكون من الممكن مراقبة مخاطر إصابتهم بالإنتان . الزيارات لعيادات الأطباء و المشافي ينبغي ان تُنظّم بحرص لتجنب التعرّض للإنتان .

على الرغم من أنّ زرع الخلايا الجذعية المولدة للدم المماثلة allogenic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) شاف ل SCID فإنّ النتائج طويلة الأمد لحشد من 90 مريضاً تمت متابعتهم لمدة 2-34 سنة أظهرت تقريباً أنّ نصفهم تطوّر لديه واحد أو أكثر من الحوادث الهامة سريرياً تشمل GVHD المزمن المستمر ، التظاهرات الالتهابية و المناعية الذاتية، الإنتانات الانتهازية و غير الانتهازية و الحاجة للدعم الغذائي. هذه الاختلاطات المتأخرة تقترح الحاجة للوقاية و المتابعة الحريصة.

سادساً : المستحضرات الطبية Medication

1- ملخص الأدوية Medication Summary

المعالجة الدوائية ليست الجزء الأكبر للمرض البديهي. يوصف مركب Trimethoprim –Sulfamethoxazol بشكل روتيني بعد الشهر الثاني من العمر للأطفال المصابين ب SCID حتى لما بعد ازدياع النقي و هذه هي الوقاية من المتكيس الكاريني.

الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIG) يعطى للوقاية من الإنتان قبل زرع BMT و في مرضى مختارين بعد زرع النقي إذا بقيت وظائف الخلايا البائية ضعيفة .

المعالجة الهجومية Aggressive Therapy :

و هي أساسية للإنتان المشكوك به أو المثبت . التغطية بالصادات بشكل نموذجي ينبغي ان تكون واسعة الطيف Broad spectrum

العوامل المضادة للفيروسات Antiviral agents تشمل Acyclovir-Foscarnet أو Ganciclovir لفيروس داء المنطقة (VZV)

و فيروس الحلا البسيط (HSV) و فيروس المخلوي العرطل (CMV) . المعالجة المضادة للفطور تشمل Fluconazole لداء المبيضات الجلدي المخاطي . Amphotricin B هو معالجة الخط الأول للإنتانات الفطرية الغازية أو الرشاشيات .

2- الغلوبولين المناعي الوريدي Intravenous immunoglobulin

ملخص الأنواع class summary

IVIG هو الخيار المعتاد . يشتق من البلازما البشرية و يتألف من تحت الصفوف الأربعة ل **IgG**. توزع الضد **IVIG** مشابه لذلك في المصل البشري. **IVIG** يمكن ان يستعمل لإعادة restore مستويات الأضداد حتى استعادة جملة الخلايا البائية B-cells system بزرع النقي . لكن استعماله طويل الأمد يفشل في تعديل السير النهائي ل terminal course ل SCID.

Immunoglobulin intravenous (Carimune NF, Gammagard, Octagam, Gammaplex)

IVIG هو جزء fraction من المصل الإنساني يحتوي **IgG** . و يقدم أضداد **IgG** التي لا يستطيع المريض صنعها . الوظيفة العلاجية هي التمنيع السلبي passive immunization للوقاية من الإنتان .

3- الأنزيمات ، الاستقلابي Enzymes , Metabolic

ملخص الأنواع Class summary

تعويض الأنزيمات يستعمل لدى مرضى عوز SCID- ADA و الذين يستفيدون من زرع النقي BMT. تحسن الوظيفة المناعية و الاستجابة السريرية تشاهد مع المعالجة ب **polyethylene glycol-conjugated ADA (PEG-ADA)** لمرضى عوز ADA.

Pegademase bovine (Adagen)

التعديل modification ل ADA باقتران PEG مع ADA البقري يزيد العمر النصفى للأنزيم و يخفف من استمناعية immunogenicity هذا البروتين . Pegademase يقدم فعالية ADA كافية في المجرى الدموي bloodstream لحذف التأثير السمي لكل من deoxyadenosine و adenosine و التي قد تؤدي لعوز مناعي ADA. يمكن ان يعالج بحقنة عضلية أسبوعية من PEG-ADA و هذا فعال في 90% من الحالات .

4- السلفاميدات Sulfonamides

ملخص الأنواع Class summary

الصادات الحيوية تستعمل في المعالجة و الوقاية البدئية من ذات الرئة بالمتكيس الكاريني PCP

تريميثوبريم سولفاميثوكسازول Trimethoprim- (Septra DS,Bactrim DS,Cotrim DS) sulfamethoxazole

Trimethoprim-sulfamethoxazole يستعمل بسبب المستويات المنخفضة للخلايا التائية T-cells أو ضعف وظيفتها لدى الأطفال مرضى SCID. هو يثبط النمو الجرثومي bacterial growth بتنشيط تركيب dihydrofolic acid. تؤثر فعاليته المضادة للجراثيم في العوامل الشائعة الممرضة للسبيل البولي ما عدا العصيات الزرق Pseudomonas aeruginosa. يحتوي كل 5 مل من الفبال المحضّر للإعطاء الوريدي 80 ملغ من trimethoprim و 400 ملغ من sulfamethoxazole. يجب أن تضاف كل 5 مل من الفبال إلى 125 مل من 5% dextrose بالماء. يفضل استشارة صيدلاني المشفى لدى تحضير الدواء.

5- مضادات الفيروسات و غيرها Antivirals ,others

ملخص الأنواع class summary

HSV,CMV,VZV تعالج ب acyclovir. الامتصاص الفموي سيء لذلك معظم المرضى يحتاجون الإدخال الوريدي Ganciclovir. دواء بديل يعطى وريدياً أيضاً للإنتانات الفيروسية نفسها. الدواء ان يستعملان للوقاية بعد التعرض ل VZV بفترة 72-96 ساعة و التي خلالها يكون الغلوبولين المناعي (VZIG) varicella zoaster immune globulin فعالاً في 50% من الجرعة العلاجية.

Acyclovir (Zovirax)

يعطى Acyclovir بجرعة عالية 65/مغ/كغ/يوم أو 1500 مغ/2م/يوم مقسمة كل 8 ساعات

لإنتان الجملة العصبية المركزية CNS infection الاماهة الجيدة أساسية. جرعات أقل ينبغي حسابها بوجود قصور كلوي

Ganciclovir (Cytovene)

هو الدواء المختار لإنتان ب CMV و يستعمل للإنتان ب VZV و HSV و المقاومة على Acyclovir

6- العوامل المضادة للفطور:

Antifungal Agents

Class Summary

داء المبيضات الجلدي المخاطي تعالج عادة ب Fluconazole. الإنتان الغازي بالمبيضات أو الرشاشيات و الإنتانات الفطرية الأخرى تتطلب amphotricin -B الوقاية من إنتان الرشاشيات و معالجة إنتانات محددة بالمبيضات المقاومة لفلوكونازول fluconazole resistant يمكن ان تتم بشكل فعال ب Itraconazole

Fluconazole (Diflucan)

لديه فعالية مثبتة للفطور fungistatic activity و هو مضاد فطري فموي تركيبى synthetic واسع الطيف (bistriazol)

و الذي يثبط بشكل انتقائي cytochrome P-450 الفطري و sterol c-14alpha demethylation التي تمنع تحويل Lansoterol إلى ergosterol و بذلك يحطم الأغشية الخلوية . تعطى جرعة تحميل باليوم الأول loading dose تتلوها جرعة صيانة 50% من جرعة التحميل . Fluconazole يمكن ان يعطى وريدياً أو فمويًا بفعالية متشابهة مدة المعالجة على الأقل 10 أيام فترات العلاج الأطول تمتد بشكل شخصي أو مع عوامل خطر أخرى يؤخذ بالحسبان المعالجة بالصادات الحيوية الواسعة الطيف بشكل مشترك .

Itraconazole (Sporanox)

يستعمل بشكل أكثر شيوعاً للوقاية من الإنتان بالرشاشيات . المحلول الفموي ذو التركيز 10مل/مل يعطى على معدة فارغة المحافظ 100 Capsules مغ تعطى مع الطعام

Amphotricin-B

ينصح بجرعة اختبارية ملغ 0,1 /كغ المصنع و لكن عادة تُهمل. تسريب الجرعة الإجمالية خلال 2-4 ساعة منصوح به . و لكن التسريب خلال ساعة يبدو أنه كافٍ بسبب الوقوع العالي للسمية فإن الحالة الكلوية و الكبدية و الدموية و الشوارد يجب أن تراقب عن قرب . بخاصة المغنيزيوم و البوتاسيوم يراقبان عادة يوميًا. تحميل الملح salt load مع 10-15 مل/كغ من النورمال سالين قبل كل جرعة يستعمل لخفض خطر السمية الكلوية .

يخفف إعطاء الأدوية مثل acetaminophen و diphenhydramine قبل 30 دقيقة و بعد 4 ساعات من التسريب التأثيرات غير المرغوبة النمطية مثل الحرارة القشعريرة هبوط الضغط العثيان و الإقياء . الهيدروكورتيزون يمكن ان يمزج مع المحلول الوريدي (1ملغ ل 1ملغ من الأمفوتريسين دون ان يتجاوز 25 ملغ) .

منتجات الأمفوتريسين الدسمة lipid products هي معقد ليبيد أمفوتريسين (Abelect) و سلفات كوليستريل أمفوتريسين ب (Amphotec) و أمفوتريسين ب الليبوزومي (AmBisome) . يستعمل أمفوتريسين ب الدسم عندما تكون السمية من أمفوتريسين ب اللادسم غير مقبولة . في بعض المرضى يبدو أن المنتجات الدسمة تسبب أقل حرارة و تخريش معدي معوي قشعريرة و صداع . ليس من الواضح فيما إذا كانت سميتها الكلوية أقل.

المعقد الشحمي ل أمفوتريسين ب (Amphotericin B lipid complex (ABLC , Abelcet)

هذا العامل agent هو Amphotericin B في صيغة شحمية فوسفورية معقدة phospholipid complexed form و هو صائد polyene antibiotic مع وجود فموي ضعيف poor oral availability . يتم إنتاجه عن طريق سلالة strain of Streptomyces nodosus يمكن أن يكون مثبّطاً fungistatic أو قاتلاً fungicidal للفطور. يرتبط الدواء مع sterols (مثلاً ergosterol) في غشاء الخلية الفطرية مسبباً تسريب المكونات داخل الخلية و موت الخلية الفطرية . السمية للخلية البشرية يمكن ان تحدث بنفس الآلية

Amphotericin B, liposomal (AmBisome)

و هو مستحضر شحمي يتألف من Amphotericin B مع ليبوزومات liposomes وحيدة الصفائح unilamellar . و هو يعطي تراكيز أعلى من الدواء مع زيادة نظرية في الفائدة العلاجية و انخفاض السمية الكلوية .

Amphotericin B وهو صائد polyene antibiotic مع وجود فموي ضعيف poor oral availability . يتم إنتاجه عن طريق سلالة strain of Streptomyces nodosus يمكن أن يكون مثبّطاً fungistatic أو قاتلاً fungicidal للفطور. يرتبط الدواء مع sterols (مثلاً ergosterol) في غشاء الخلية الفطرية مسبباً تسريب المكونات داخل الخلية و موت الخلية الفطرية . السمية للخلية البشرية يمكن ان تحدث بنفس الآلية

أمفوتريسين ب الغروانيّ المشتت (Amphotec) Amphotericin B colloidal dispersion

و هو مستحضر يتألف من Amphotericin B مرتبط مع بنى قصبية شحميّة lipid discoid structures .
Amphotericin

الدراسة العملية

تم إجراء الدراسة بمشفى الأطفال الجامعي بدمشق بدءاً من 2010/1/1 و حتى 2012/1/1 و ذلك لإلقاء الضوء على أحد أهم أعواز المناعة الأساسية من حيث الانتشار و التركيز على ضرورة إدخال تقنية زرع النقي الذي يعتبر العلاج الشافي .

شملت الدراسة الأطفال الذين تمّ تشخيص المرض حديثاً لهم خلال تلك الفترة و قد تضمّنت 32 طفلاً تمّ تصنيف حالاتهم بناء على دراسة مناعية تتضمّن CBC ، Ig ، التنميط اللمفاويّ و قد تمّت مقارنة حالاتهم بدراسة فرنسية 1998 لمرضى SCID و دراسة مشفى الأطفال 2007 عن عوز المناعة الخلويّة و قد تم قبول المرضى في دراستنا هذه بناء على معايير القبول التالية :

- ❑ قصة إنتانات متكرّرة خلال السنة الأولى من العمر
- ❑ وجود قصّة عائلية إيجابية لحالة مماثلة أو وفيات بسبب إنتانات شديدة و غير اعتيادية
- ❑ ترافق ذلك مع إسهال مزمن أو فشل النمو

و وفق نتائج التنميط على النّحو التالي

1- الإحصاء :

السنة	عدد المرضى المقبولين	SCID	النسبة
2010	13237	15	%0,0113
2011	14711	17	%0,0115

الجدول (1) الإحصاء

مما سبق نلاحظ أنّ نسبة القبول في السنتين الأخيرتين تعادل 1 بكل 10000 تقريباً من كل مرضى القبولات بالمشفى سنوياً

2- العمر عند التشخيص Age :

العمر	عدد الحالات	النسبة
1-3 شهر	8	23,25%
4-6 شهر	14	43,75%
7-12 شهر	6	18,75%
< سنة	4	9,3%

الجدول (2) العمر لدى التشخيص

. نلاحظ أن ربع الحالات تقريباً تمّ كشفها في مرحلة الرضاعة البكرة (1-3) أشهر و المتأخرة (7-12 شهر) و تبقى الفترة الأهمّ التي يتمّ خلالها الكشف عن المرض هي (4-6 أشهر) و بنسبة %43,75

دراستنا	مشفى الأطفال 2007	الفرنسية
العمر الوسطي	5,95 شهر	6 أشهر
	4,7 شهر	

الجدول (3) العمر الوسطي

العمر الوسطي لدى التشخيص : 5,95 شهراً و هو مطابق للعمر الوسطي للتشخيص بالدراسة النظرية و الذي هو 6 أشهر . وفي الدراسة الفرنسية كان العمر الوسطي : 4,7 أشهر . بينما في دراسة مشفى الأطفال لعوز المناعة الخلوية 2007 كان العمر الوسطي 6 أشهر .

3-توزّع المرض حسب الجنس Gender

توزّعت الحالات كما يبيّن الجدول التالي

الفرنسية	الأطفال 2007	النسبة	دراستنا / العدد	
%50	%35	%53,13	17	أنثى
%50	%65	%46,87	15	ذكر

الجدول (4) التوزيع حسب الجنس

نلاحظ في دراستنا تقارب نسبة إصابة الإناث %53,13 مع الذكور %46,87 . بشكل يتماثل مع الدراسة الفرنسية بينما تتفوق النسبة لدى الذكور في دراسة مشفى الأطفال 2007

4- وجود قصة عائلية إيجابية Positive family history

النسبة	قصة مشابهة أو وفيات	النسبة	وجود قرابة	
%53	32/17	%50	32/16	دراستنا
%25		%62,5		الأطفال 2007

الجدول (5) القصة العائلية

نلاحظ إيجابية كبيرة للقرابة في دراستنا و دراسة مشفى الأطفال ، مع الأخذ بالعلم أنّ بعض الحالات العائلية كانت قصة إنتانات متكررة في مرحلة الرضاعة الباكّة أو قصة وفيات بعمر أقلّ من سنة غير مفسّرة و لم يكن التشخيص قد وضع فيها بشكل نهائي . و من هنا تظهر أهمية الاستشارة الوراثية قبل الزواج و تجنّب زواج الأقارب و كذلك شيوع الوفيات و القصة المشابهة بالعائلة

5-التظاهرات السريرية Clinical Manifestations:

دراسة الأطفال 2007	النسبة	دراستنا / العدد	التظاهرات السريرية
75%	56%	32/18	ذات رئة متكررة
65%	78%	32/25	فشل نمو
62,5%	53%	32/17	فقر دم
60%	18,75%	32/6	داء مبيضات جلدي
47,5%	31,25%	32/10	ضخامات حشوية
	62,5%	32/20	حرارة
30%	16,625%	32/5	سيلان أذن مزمن
42,5%	37,5%	32/12	أكزيما جلدية
52,5%	31,25%	32/10	إسهال مزمن

الجدول 6 التظاهرات السريرية

- أكثر الأعراض شيوعاً هي الأعراض الصدرية و الإسهال و هي متماثلة في دراستنا و دراسة مشفى الأطفال
- تشكل المظاهر الجلدية و خاصة الأكزيما التقشرية 35 % و داء المبيضات الجلدية دليلاً تشخيصياً على عوز المناعة الخلوية
- يشاهد فقر الدم بنسبة مهمة من المرضى 53% و يغلب نقص الوارد و الضياع الهضمي و الناتج أيضاً عن التقشّرات الجلدية كسبب
- وجد فشل النمو لدى 76% من الأطفال المشخصين ، و كان ذلك بمعظمه على حساب الوزن أكثر منه الطول أو محيط الرأس مما يرجح كون الاعتلالات الهضمية المرافقة و بالأخص الإسهال الخمجي المزمن سبباً له . حديثاً مما يلقي الضوء على أهمية الكشف الباكر قبل تطوّر اختلاطات المرض و من ضمنها فشل النمو و بالتأكيد البدء بالعلاج الأساسي (زرع النقي) .

اللوزات و العقد اللمفاوية

النسبة	غائبة أو صغيرة	النسبة	طبيعية	النسيج
%53	34/18	%50,47	32/16	العقد اللمفاوية
%60	34/20	%43,75	32/14	اللوزات

نلاحظ أنّ النسبة الكبرى من المرضى لديهم غياب أو صغر في النسيج اللمفاوية و التي تمثل خط الدفاع ضد العوامل الممرضة و هذا يشير إلى ضرورة الاستقصاء لدى المرضى المشتبه بإصابتهم بأعواز المناعة و الذين يبدي فحصهم السريري علامات مشابهة .

6- الإنتانات الشائعة أو شكاية القبول Common Infections

الفرنسية	الأطفال 2007	النسبة	دراستنا / العدد	الإنتان
%58	%75	%56	32/18	ذات رئة متكررة
%61	%52,2	%31,25	32/10	إسهال خمجي مزمن
%5		%6,25	32/2	إنتان دم
%14,2	%5	%3,125	32/1	إنتانات بولية متكررة
	%42	%6,25	32/2	تقرّحات جلدية
%34	%60	%18,75	32/6	داء مبيضات
%20	%25	%15,625	32/5	خرّاجات جلدية
%4,4	%7,5	%0		التهاب سحايا

الجدول (7) الإنتانات الشائعة

□ كانت الإنتانات التنفسية السفلية و بالخاصة ذات الرئة و القصبات أكثر الأحماج شيوعاً و هو متماثل في دراستنا و كل من دراسة مشفى الأطفال و الدراسة الفرنسية، و ذلك بنسبة 56% و أهم أسباب القبول بالعناية المشددة و الوفاة.

□ الإسهال الخمجي المزمن كان عرضاً في 31% من حالات دراستنا و هو أقل منه في كل من دراسة الأطفال 2007 (52,2%) و الفرنسية (61%).

□ الخراجات الجلدية تشكل عرضاً مهماً و نسبتها في دراستنا 15% و في دراسة الأطفال 25 % فيما في الفرنسية 20%.

7- الارتكاس للقاحات الحية :

الارتكاس غير المناسب للقاح	العدد / دراستنا	النسبة	مشفى الأطفال 2007
غياب ندبة لقاح السل	26/12	46%	43,75%
MMR (طفح جلدي ، حرارة)	26/1	4%	6%
Polio	26/1	4%	-
سلّ معمّم دخني	26/2	7,5%	-

الجدول (8) الارتكاس للقاحات

تمثلت مظاهر الارتكاس غير المناسب للقاح MMR بطفح جلدي معمّم مع حرارة عالية و تشكّل خراج مكان الحقن فيما تظاهر لقاح Polio بأعراض شلل رخو خاصة بالطرفين السفليين دون ترقّي . و أما الارتكاس الأخطر فكان نتيجة للقاح BCG حيث تطور لدى 2 من المرضى سلّ دخني معمّم و انتهى بوفاتهما . نلاحظ تقارب في النسب بين دراستنا و دراسة مشفى الأطفال 2007 .

نتائج الزرع الجرثومي

العضية المعزولة	العدد	النسبة	الأطفال 2007	الفرنسية
Candida	12/32	%37,5	%55	% 28
Pseudo	7/32	%21,87	%22	%18
E.Coli	4/32	%12,5	%22	%14,5
Staph.Aureus	5/32	%16,62	%28	%3,4
Staph epider	2/32	%6,25	% 6	%8,5
Serratia	1/32	%3,12	%6	ع-غ %16
Acinto	1/32	%3,12	%12	
PCP	-	-	-	%16

الجدول (9) نتائج الزرع الجرثومي

و هكذا نلاحظ شيوع الإنتان بالمبيضات البيض بالدرجة الأولى يلي ذلك العصيات سلبية الغرام و خاصة العصيات الزرق في دراستنا و الدراسة الفرنسية بينما تحلّ العنقوديات المذهبة ثالثاً في حين تحلّ الأخيرة ثانياً في دراسة الأطفال 2007 و العصيات الزرق ثالثاً و هذا يدلّ على ضعف مقاومة المناعة الخلوية و نشير هنا إلى أهمية الإنتان بجراثيم الفلورا الطبيعية كالعنقوديات البشروية وزيادة تواتر الأخماج الانتهازية مثل Acinto و Serratia و التي وجدت لدى مرضى قبلوا في العناية المشددة و احتاجوا الدعم بالتهوية الآلية . و هنا نشير لعدم إمكانية تحرّي الإنتان بالمتكيس الكاريني لدينا لعدم توافر المواد الخاصة بذلك بالرغم من أهميته و شيوع حدوثه لدى جميع مرضى عوز المناعة الخلوية

8- تعداد اللمفاويات Lymphocyte count :

تعداد اللمفاويات / ملم ³	عدد المرضى	النسبة المئوية
ناقصه بشدة > 500	12	% 37,5
ناقصه بشكل معتدل 500-	10	%31,25

		1000
%6,25	2	ناقصة بشكل خفيف 1500-1000
%25,5	8	طبيعية < 1500

الجدول (10) تعداد اللمفاويات دراسة SCID

و في دراسة مشفى الأطفال 2007 :

النسبة المئوية	تعداد اللمفاويات
%72,5	طبيعي
%27,5	ناقص

الجدول (11) تعداد اللمفاويات دراسة 2007

9- الغلوبولينات المناعية Serum Immunoglobulines :

الغلوبولين المناعي	طبيعي	%	ناقص	%
IgA	15	%46,87	17	% 53,13
IgG	10	% 31,25	22	%68,75
IgM	16	%50	16	%50

الجدول (12) الغلوبولينات المناعية

و في دراسة مشفى الأطفال

الغلوبولينات المناعية	النسبة المئوية
↑ (MAG)	%5

طبيعية	52%
↓ (MAG)	27,5%
↑IgE	7,5%
IgM↑	10%

الجدول (13) الغلوبولينات دراسة الأطفال 2007

أي أنّ نصف الحالات يوجد فيها نقص بالغلوبولينات المناعية A, M ، و النصف الآخر طبيعي ، بينما تنقص الغلوبولينات المناعية من النمط G في غالبية الحالات 68,75% . بينما كانت الغلوبولينات المناعية في دراسة مشفى الأطفال في أغلب الحالات 52,5% طبيعية .

بالمقارنة بين دراستنا و دراسة مشفى الأطفال نجد أنّ الغلوبولينات المناعية في الاولى يغلب أن تكون ناقصة مع الأخذ بعين الاعتبار وجود حالات تكون فيها طبيعية حيث قد لا يترافق المرض مع نقص اللغافويات البائية المسؤولة عن المناعة الخلطية و لكن يغلب أن تكون وظيفتها مضطربة نظراً لدور الخلايا التائية المهم في تنظيم الوظيفة المناعية في العضوية

10- التمييز اللغافوي Flowcytometry :

التمييز اللغافوي	العدد	النسبة	الأطفال 2007	التشخيص المحتمل
T-B-NK+	18	60%	17,5%	RAG1- RAG2
T-B+NK+	8	26%	42,5%	IL7 α
T-B+NK-	3	10%	10%	XI- SCID
T-B-NK-	1	3,3%	7,5%	ADA

الجدول (14) التمييز اللغافوي

لدى معظم المرضى هنالك غياب أو نقص في اللمفاويات التائية بينما اللمفاويات البائية قد تكون طبيعية او ناقصة و في معظم الحالات الخلايا القاتلة موجودة و في بعضها ناقصة

11- خطة العلاج : Treatment

المعالجة	العدد	النسبة
الصادات الحيوية	32/32	100%
الباكتريم الوقائي	32/20	62,5%
Ivig	20/32	68,75%

الجدول (15) خطة العلاج

وضع جميع المرضى على تغطية إنتانية واسعة الطيف منذ قبولهم و كانت تشمل بالأخص سلبيات الغرام و قد تم تعديل التغطية بما يوافق نتائج الزرع ، و لدى ظهور نتائج التنميط اللمفاوي تم وضع الأطفال على جرعة صيانة من الغلوبولين المناعي IVIG و ذلك لدى المرضى ذوي مستويات الغلوبولين المناعي المنخفضة و قد بلغت نسبة المعالجين به 68,75% وتم وضعهم على نظام جرعة شهرية و لم يتسن تقدير فعالية المعالجة لانخفاض نسبة المعاوذة

12- معدل الوفاة : Mortality

الأطفال 2007	النسبة	العدد	الوفاة
62,5%	37,5%	32/12	

الجدول (16) الوفيات

بلغت نسبة الوفيات 37,5% خلال فترة القبول الأول بينما بقي على قيد الحياة 62,5% و التي منها سجل 2 حالتان (16,6%) تم قبولهما خلال عدة أشهر (ضمن السنة نفسها) بشكاية مطابقة لشكاية القبول الأول . و هذا يشير إلى انخفاض نسبة المعاوذة و عدم

الالتزام بمواعيد تطبيق الغلوبولين المناعي و قد يكون السبب هو الوفاة. و هنا تأكيد على ضرورة إجراء العلاج الشافي BMT

أسباب الوفاة

النسبة	العدد	
41,6 %	12/5	قصور تنفسي
16,6 %	12/2	وهط قلبي دوراني
25 %	12/3	صدمة إنتانية قصور أعضاء متعدّد
16,6 %	12/2	ارتكاس للقاح حيّ

الجدول (17) أسباب الوفاة

هنا تلاحظ أنّ أشيع أسباب الوفاة شيوعاً هو القصور التنفسي بنسبة 42% مما يتماشى مع كون أشيع الإنتانات هي ذات الرئة و القصبات و التي تؤدي إلى تبدلات مهمة بالنسيج الرئوي . يلي ذلك الصدمة الإنتانية و قصور الأعضاء المتعدّد و الذي يغلب أن يكون ناتجاً عن إنتان موضع ثم انتشر و تحوّل لإنتان صاعق بسبب ضعف وسائل المناعة الخلوية و الخلوية و بسبب مهمّ جداً هو الارتكاس للقاح الحيّ و يشكل ما نسبته 16,6%

ملحق للدراسات العالمية عن العلاجات الحديثة

1- فعالية العلاج الوراثي في XL-SCID (نشرت في NEJM - 2010)

2- زرع نقي العظم علاجاً ل SCID (نشرت في JAMA - 2006)

ملحق لدراسة فرنسية عن فعالية العلاج الوراثي في علاج حالات XL-SCID منشورة في مجلة NEJM في 2010

الخلفية : Background

نتائج المعالجة المورثية في تصحيح أعواز المناعة الخلقية غير معروفة . راجعنا نتائج طويلة الأمد بعد العلاج الوراثي في 9 مرضى مصابين ب XL-SCID و التي تتصف بغياب السلسلة γ الشائعة لمستقبل السيستوكين .

الطرائق : Methods

المرضى التسعة و الذين ليس لديهم متبرّع مطابق HLA : HLA-identical donor أُجري لهم نقل خارج العضوية ex vivo متوسطة بالفيروسات القهقرية retrovirus-mediated للسلسلة γ إلى خلايا نقي العظم الذاتية autologous CD34+ bone marrow cells بين عامي 1999-2002. تم تقييم الأحداث السريرية و الوظيفة المناعية بالمتابعة طويلة الأمد .

النتائج : Results

بقي 8 مرضى أحياء بعد فترة متابعة وسطية لمدة 9 سنوات (المدى 8-11 سنة) ، كانت المعالجة الوراثية في البداية ناجحة في تصحيح اضطراب الوظيفة المناعية في 8 من المرضى التسعة . و لكن تطور ابيضاض حادّ acute leukemia لدى 4 مرضى و توقّى واحد . الخلايا التائية المحوّلة transduced T cells تم كشفها حتى 10,7 سنة بعد المعالجة الوراثية . 7 مرضى بمن فيهم 3 نجوا من الابيضاض ، حافظوا على الترميم المناعي : 3 مرضى احتاجوا علاج معيظ بالغاماغلوبولين immunoglobulin-replacement therapy . الإنتاج التيموسي الثابت sustained thymopoiesis أسس له بالوجود المستمر للخلايا التائية الساذجة persistent presence of naïve T cells ، حتى

بعد المعالجة الكيميائية في 3 مرضى ، كان خزان مستقبلات الخلايا التائية T cell receptor repertoire متنوعاً في كلّ المرضى . لم يتمّ كشف الخلايا B المتحوّلة. حسنّ تصحيح العوز المناعي صحّة المرضى .

الاستنتاج Conclusions :

بعد ما يقرب من 10 سنوات من المتابعة ، بدأ أنّ العلاج الوراثي صحّح العوز المناعيّ المرافق لـ XL-SCID. قد تكون المعالجة الوراثية خياراً للمرضى الذين ليس لديهم متبرّع مطابق HLA من أجل زرع الخلايا الجذعية HSCT ولأولئك الذين تعدّ الأخطار لديهم مقبولة . تتوافق هذه المعالجة مع خطر الابيضاض .

و فيما يتعلّق بالعلاج بزرع النقيّ نذكر هنا دراسة أميركية نشرت في JAMA

سياق الكلام Context :

زرع النقي BMT باستعمال خلايا جذعية مأخوذة من متبرّع قريب مطابق HLA family related HLA identical donor (RID) و هي المعالجة المثالية لمرضى SCID بغياب RID فإنّ يستعمل متبرّعون أقرباء و غير موافقي HLA MMRDs HLA-mismatched related donors . و لكن بالمقارنة مع RID فإنّ استعمال MMRDs لزرع النقيّ BMT يترافق مع انخفاض معدّل البقيا و ترميم أقلّ للجهاز المناعيّ . يمثّل استعمال المتبرّعين غير الأقرباء موافقي HLA HLA-matched unrelated donors (MUDs) احتمالاً بديلاً آخر لزرع النقيّ .

الهدف Objective :

مقارنة النتائج و الترميم المناعي في حشد cohort من المرضى المصابين بـ SCID الذين تلقّوا BMT من : RID, MUD, MMRD .

التصميم الإعدادات و المرضى Design , Setting , and Patients :

في دراسة راجعة للسجلات الطبية من 94 رضيعاً شخّص لديهم SCID و الذين تلقّوا BMT بين 1990 و 2004 في مركز مرجعيّ كنديّ و آخر إيطاليّ . تلقّى 13 ، 41 ، 40 مريضاً على التوالي .
BMT : RID , MUD & MMRD

مقاييس النتائج الوسطى Mean Outcome Measures :

البقيا survival و قصور الطعم graft failure كذلك مع حدوث GVHD و الإنتانات و الاختلاطات الأخرى :تم تقييم الترميم المناعي لدى أطفال بقوا على قيد الحياة بعد BMT لأكثر من سنتين .

النتائج Results :

كانت البقيا بعد RID BMT الأعلى . 12 (92%) من 13 مريضاً تلقّوا RID BMT ، 33 (80,5%) من 41 تلقّوا MUD BMT و 21 (52,5%) من 40 مريضاً تلقّوا MMRD BMT بقوا على قيد الحياة . مقارنة مع MMRD BMT فإنّ البقيا survival كانت أعلى بشكل مهمّ مع RID (P=.008) أو بـ MUD (P=.03) . كانت قصورات الطعم و الحاجة لإعادة BMT أشيع لدى المرضى الذين تلقّوا MMRD BMT أكثر من أولئك الذين أجروا MUD BMT . إعادة الترميم طويل الأمد لمخزون

الخلايا التائية الكامل long term reconstitution of full T-cell repertoire تمّ تحقيقه بشكل أكثر بعد (94,7%) MUD BMT أكثر منه بعد (61,1%) MMRD BMT (P=0.02). ثوثيق داء الطعم ضد المضيف الحادّ تم لدى 73,1% من المرضى بعد MUD BMT و لكن فقط في 45% بعد MMRD (P=0.009) BMT. لوحظت على العكس التهاب الرئة الخلالية بشكل أكثر بعد MMRD BMT (14 {35%} من 40) من MUD BMT (3 {7,3%} من 41، P=0.002)

. الاستنتاج Conclusion :

دراستنا تقترح أنّه بغياب القريب relative مع HLA مطابق ، MUD BMT قد يقدم تطعيم engraftment و ترميم مناعي و بقيا لمرضى SCID أكثر من

النتائج :

- 1- تقارب الإصابة بين الجنسين و قد يفسّر هذا بزواج الأقارب
- 2- وجود قرابة في العائلات المصابة بعوز المناعة الشديد المختلط (سيطرة زواج الأقارب) ، و وجود قصة عائلية لوفيات الأطفال بأعمار مبكرة أو وجود قصة إنتانات شديدة متكررة ، مما يشير إلى الأساس الوراثي و النمط المتتحي الجسمي لبعض هذه الاضطرابات .
- 3- تسيطر الإنتانات الرئوية المتكررة ، الإسهال المزمن و تحتلّ الصدارة بين مختلف أنماط الإنتانات الشائعة لدى مرضى SCID . و تشكّل الأساس في التوجّه السريري للشكّ بوجود مثل هذه الاضطرابات عند الأطفال الذين يعانون من إنتانات شديدة متكررة .
- 4- البدء الباكر للأعراض الموجهة ل SCID خلال الأشهر الستة الأولى بعد الولادة .
- 5- ازدياد نسبة العقوديات المذهبة المعزولة من الزروع المختلفة لسوائل الجسم و أنسجته مما قد يشير إلى ازدياد المقاومة و التعنيد . بينما تحافظ سلبيات الغرام الانتهازية و في مقدمتها العصيات الزرق على موقعها .
- 6- يشكل القلوسيتوميتري الطريقة الأحدث المتوافرة لدينا و المعول عليها في كشف جمهرات الخلايا اللمفاوية البائية و التائية و تحديد مواقع الاضطراب في مكوناتها بشكل باكر وفعال . . مما يفتح الطريق أمام العمل من أجل تطبيق العلاجات الناجعة التي ما زالت مفقودة لدينا سواء من خلال إجراء زرع النقي باكرا ما أمكن أو إجراء المعالجة الوراثية .

التوصيات

- 1- إعلام المجتمع عن مخاطر زواج القربى و الفحص قبل الزواج لتجنب الأمراض الوراثية يمكن أن يقترح خصوصا في المجتمعات التي يكون فيها زواج الأقارب عاليا .
- 2- ضرورة الكشف الباكر عن أمراض عوز المناعة الخلوية بالاستناد إلى الطريقة الأكثر حداثة لدينا (الفلوسيتوميتري) و العمل على إدخال الطريقة الأكثر نوعية في التشخيص المناعي و التي تعتمد على قياس وظائف اللمفاويات من خلال تفعيل التائيات بواسطة Concavalin-A و البائيات بواسطة Endotoxin .
- 3- التمنيع الروتيني أساسي عند المرضى المصابين ب SCID مع الأخذ بعين الاعتبار أن اللقاحات الحية المضعفة تشكل مضاد استطباب .
- 4- ضرورة الاعتماد على نتائج الزرع الجرثومي و التحسس في اختبار الصادات المناسبة واسعة الطيف و ذلك للحد من استفحال ظاهرة التعنيد الجرثومي و المقاومة
- 5- ضرورة الارتقاء إلى الطرق الأكثر حداثة في كشف العوز المناعي من خلال تقييم وظائف اللمفاويات لتحقيق التكامل في التشخيص المناعي .
- 6- العمل على تطوير الإمكانات المتوافرة و السير بخطا واحدة لإجراء زرع انقي و الخلايا الجذعية التي تحمل الأمل بشفاء هؤلاء المرضى .

المراجع :

- 1- Robert A Schwarz , MD , MPH , Chief Editor . Harumi Jyonochi , MD more
e.medicine Pediatric Severe Combined Immunodeficiency last update Nov.2011
- 2- Eyal Grunebaum, MD , Evelina Mazzolari, MD , Fulvio Porta, MD, Daniela Dallera, RN, Adelle Atkinson, MD, FRCPC, Brenda Reid, RN, MN, Luigi D. Notarangelo, MD ,
Chaim M. Roifman, MD, FRCPC **JAMA** Bone Marrow Transplantation for Severe Combined Immune Deficiency 2006
- 3- Salima Hacein-Bey-Abina, Pharm.D., Ph.D., Julia Hauer, M.D., Annick Lim, M.Sci.,
Capucine Picard, M.D., Ph.D., Gary P. Wang, M.D., Ph.D., Charles C. Berry, Ph.D., Chantal Martinache, M.Sci., Frederic Rieux-Laucat, Ph.D., Sylvain Latour, Ph.D., Bernd H. Belohradsky, M.D., Lily Leiva, Ph.D., Ricardo Sorensen, M.D., Marianne Debre, M.D., Jean Laurent Casanova, M.D., Ph.D., Stephane Blanche, M.D.,
Anne Durandy, M.D., Ph.D., Frederic D. Bushman, Ph.D., Alain Fischer, M.D., Ph.D., and Marina Cavazzana-Calvo, M.D., **NEJM 2010 Efficacy of Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency**
- 4- - *Correlagen Diagnostics, 2007, 2008* -
Inc. SCID Catalogue Page 09/08
- دراسة عوز المناعة الخلوية في مشفى الأطفال 5-
بدمشق 2007 د. كنان كفا ، أ.د. مجيب ملحم

