



Centrum für Chronische
Immundefizienz



الإصدار: 11/2010

إرشادات للمرضى المصابين بمتلازمة التهام الدم (Hemophagocytosis)

- 1 - ما هي متلازمة التهام الدم؟
- 2 - ما هو معدل تكرار حدوث المرض؟
- 3 - ما هي أسباب الإصابة بالمرض؟
- 4 - هل هو مرض وراثي؟
- 5 - كيف يتم إثبات الإصابة بالمرض؟
- 6 - ما هي إمكانات العلاج المتاحة؟
- 7 - كيف يحدث تطور المرض على المدى الطويل (التنبؤ بالحالة)؟
- 8 - هل يسمح بالتطعيمات؟
- 9 - هل يمكن للطفل الذهاب إلى الحضانة أو المدرسة؟
- 10 - هل يمكن الشفاء من ذلك المرض؟



UNIVERSITÄTS
FREIBURG KLINIKUM

1 ما المقصود بمتلازمة التهام الدم؟

يقصد باسم متلازمة التهام الدم إنها مجموعة من الأمراض التي تتميز بخلل في تنظيم جهاز المناعة. ويصف اسم "التهام الدم" سمة أساسية للمرض: "التهام" (Phagocytosis) خلايا الدم (كلمة Hemo مشتقة من اللغة اليونانية بمعنى: دم). وفي حالة الإصابة بمتلازمة التهام الدم (الاختصار: HLH) يحدث فرط نشاط في خلايا الالتهام بالجهاز المناعي. وتتمثل مهمتها الفعلية في التهام مسببات العدوى وبقايا الخلايا. ولكن عند الإصابة بمتلازمة التهام الدم يحدث فرط نشاط في هذه الخلايا بحيث أنها تبدأ في التهام خلايا الدم السليمة وتبدأ في الانتقال لأعضاء مثل الطحال والكبد والجهاز العصبي المركزي وتؤدي هناك إلى حدوث التهاب شديد مع تضخم في العضو وارتفاع درجة الحرارة أيضاً.

ما السبب في حدوث متلازمة التهام الدم؟ الأسباب متنوعة وكثيراً ما توجد عدة عوامل تساهم في ظهور المرض. ويمكن تقسيم أشكال متلازمة التهام الدم بصفة أساسية إلى شكلين: الشكل الفطري (متلازمة التهام الدم الأولي أو متلازمة التهام الدم العائلية (FHL)) والشكل المكتسب (متلازمة التهام الدم الثانوية).

وبالنسبة للشكل الفطري يحدث خلل في تنظيم الجهاز المناعي عن طريق حدوث خلل جيني. ويعني ذلك أنه لا يمكن التحكم في استجابات جهاز المناعة القوية بصورة صحيحة منذ الولادة وقد تحدث بشكل مكثف. وفي حالة تحفيز جهاز المناعة – على سبيل المثال من خلال أي عدوى – يتم تنشيط الجهاز في بادئ الأمر بصورة طبيعية ولكنه لا يمكن أن يصل إلى مرحلة السكون مرة أخرى. وهنا لا تتوقف تفاعلات ارتفاع درجة الحرارة وتظل الخلايا المناعية في أوج نشاطها حتى في حالة التغلب على العدوى بالفعل، مما يؤدي إلى الإصابة بالمرض الشديد. ولكن ليست كل عدوى قوية بالقدر الكافي لظهور خلل في عملية التنظيم وحتى وإن كان هناك ميل وراثي لدى المريض.

وفي حالة الإصابة بمتلازمة التهام الدم الأولية تظهر **العلامات المرضية الأولى** في وقت مبكر جداً، في العادة في غضون أول 12 شهراً من العمر. وتتمثل الأعراض النموذجية في ارتفاع درجة الحرارة وتضخم الكبد والطحال وانخفاض عدد خلايا الدم والشذوذات العصبية. ولا تظل درجة الحرارة مرتفعة دائماً ولكن تتخذ مساراً "موجياً" في كثير من الأحيان. ويمكن أيضاً أن تنخفض في بعض الأوقات أو تعود إلى طبيعتها تماماً. وفي غالبية الحالات يكون تضخم الكبد والطحال المميز في مرحلة متقدمة. وقد تكون الأعراض التي تشير إلى مساهمة الجهاز العصبي متغيرة تماماً. فهي قد تحدد الصورة الإكلينيكية في أول الأمر ولكن كثيراً ما تبدأ في الظهور في إطار مسار المرض فيما بعد. وفي هذه الحالة يكون الطفل ضعيف الأعصاب وفاتر الشعور ويكون رد فعله تجاه ما حوله ضئيلاً أو معدوماً تماماً. وثمة أطفال آخرين يكون لديهم رعشة شديدة وتكون رأسهم ممتدة بشكل واضح نحو الخلف ويشعرون بشد زائد أو منخفض في العضلات. وبالنسبة لبعض الأطفال يكون اليافوخ مشدوداً ومقوساً. وبالتالي يصرخون بشدة ويكون لديهم حساسية ضد الضوء ويبصقون كثيراً ويعانون من تيبس العنق (حالة سحائية). وفي بعض الحالات يمكن أيضاً ظهور علامات مرضية عصبية والتي قد تؤدي أيضاً إلى حدوث تشنجات على مدار الوقت. وقد تكون هناك أعراض أخرى محتملة مصاحبة مثل الطفح الجلدي والبرقان وتخزين الماء في الأنسجة (الوذمة) وتورم العقد الليمفاوية. متلازمة التهام الدم عبارة عن مرض يهدد الحياة و**حالة طارئة بالجهاز المناعي**. وبناءً على وجود خلل جيني تظل دائماً هناك خطورة الإصابة بمتلازمة التهام الدم عند الإصابة بالشكل الفطري وحتى عند نجاح علاج تقاوم المرض في بادئ الأمر. ولا يمكن معالجة المرض نهائياً إلا من خلال زرع نخاع عظام.

وفي حالة الإصابة بالشكل المكتسب للمرض لا يوجد أي خلل جيني ولكن هناك فرط في تحفيز جهاز المناعة بسبب الإصابة بعدوى شديدة للغاية أو مرض المناعة الذاتية أو أي مرض خبيث. وإذا تجاوز التحفيز نسبة معينة من الورم لن يكون من الممكن وصول جهاز المناعة إلى حالة السكون مرةً أخرى بشكل صحيح على الرغم من أن وظيفة التنظيم تظل تعمل إلى حد كبير مبدئيًا.

وقد تحدث الأشكال الثانوية لمتلازمة التهاب الدم لدى جميع الفئات العمرية ويمكن ملاحظتها بشكل أكثر شيوعًا بعد حدوث العدوى وخاصة بعد العدوى الفيروسية مثل عدوى فيروس إبشتاين بار (EBV) (الحمى الغدية). ولكن بالنسبة للأطفال المصابين بأمراض روماتزمية خبيثة أو جهازية – مثل موروبوس سنيل – فإنهم قد يتعرضون لنوبات من متلازمة التهاب الدم. ولا تنتقل متلازمة التهاب الدم الثانوية وراثيًا.

2 ما هو معدل تكرار حدوث الإصابة بذلك المرض؟

متلازمة التهاب الدم مرض نادر الإصابة به. فيظهر في ألمانيا لدى شخص واحد تقريبًا من بين كل 100000 شخص .

3 ما هي أسباب الإصابة بذلك المرض؟

الشكل الأولي لمتلازمة التهاب الدم (FHL) يمثل خلل جيني فطري بجهاز المناعة. ويعني ذلك أن المخطط الجيني لأي بروتين يكون به خطأ ما وبالتالي لا يمكن بناء البروتين مرةً أخرى بشكل سليم أو لا يمكن بنائه مطلقًا. وعند الإصابة بالشكل الأولي يمكن أن تكون هناك اختلالات مختلفة بالجينات هي السبب في الإصابة بمتلازمة التهاب الدم. فغالبًا يكون هناك خلل في الجينات الخاصة بالبرفورين أو Munc 13-4 أو Munc 18-2 أو Syntaxin 11. وحتى اليوم لم يتم معرفة كافة الأسباب الجينية وراء وجود أشكال متنوعة مختلفة من الشكل الأولي لمتلازمة التهاب الدم.

وهناك أمراض فطرية أخرى قد تؤدي إلى الإصابة بمتلازمة التهاب الدم، ألا وهي متلازمة تشيدياك هيجاشي و متلازمة جريسيلي و متلازمة بورتيلو. وكثيرًا ما يبدأ هذا المرض هنا خلال العام الأول من العمر، إلا أنه قد يظهر أيضًا في عمر الرضاعة. وبالإضافة إلى الأعراض المذكورة أعلاه يظهر أيضًا خلل شديد التباين في الأصباغ عند الإصابة بمتلازمة تشيدياك هيجاشي جريسيلي، ألا وهو المهق الجزئي. ويمكن التعرف على هذا المرض في أوضح شكل له من خلال الشعر والحاجبين والرموش (من الشعر الأشقر وحتى الشعر الرمادي) والبشرة ذات اللون "الوردي الفاتح" و حدقة العين التي تومض باللون الأزرق الفاتح أو اللون الضارب إلى الحمرة. وبالنسبة للأطفال المصابين بمتلازمة تشيدياك هيجاشي تظهر أيضًا أعراض عصبية متنوعة مثل تأخر النمو أو ضعف العضلات أو كليهما. وتصيب متلازمة بورتيلو عادةً الصببية وتظهر في الغالب في إطار عدوى بفيروس إبشتاين بار.

وتتشترك جميع هذه الأمراض الجينية في خلل "السمية الخلوية" المنقولة عن طريق الخلايا. ويتم استخدام السمية الخلوية من قبل الخلايا القاتلة الطبيعية أو خلايا تي المسببة لسمية الخلايا من أجل قتل خلايا أخرى. وتعد هذه الآلية ذات أهمية خاصة لإنهاء تفاعلات المناعة. وهنا يتم قتل الخلايا التي تحفز استجابة المناعة بعد نجاح التفاعل المناعي، وذلك من خلال السمية الخلوية من أجل إنهاء تفاعل المناعة. وفي حالة خلل هذه الآلية تحدث استجابة مطولة ومكثفة للمناعة. ويتم تنشيط أعداد لا حصر لها من خلايا تي والخلايا الملتزمة والتي تتسبب في التهام الخلايا، أي أنه يحدث تدمير لخلايا الدم بالجسم مما يهدد الحياة كما تصاب أعضاء كثيرة بأمراض التهابية شديدة.

4 هل هو مرض وراثي؟

في حالة وجود أي مرض وراثي يعني ذلك أن المريض ورث الجين المعيب من الأم أو الأب أو كليهما. ويوجد لدى كل شخص كروموسومين بكل جنين، أحدهما من الأب والآخر من الأم. وبالنسبة لغالبية الأمراض الوراثية يلزم أن يكون الجينين معيبين نظرًا لأن الجين السليم يكفي عادةً لإنتاج بروتينات سليمة بالقدر الكافي.

ويتم وراثة غالبية أشكال النمط الأولي لمتلازمة التهام الدم بشكل جسدي ذاتي منتج. ويعني ذلك أن الكروموسومين المأخوذين من الأبوين هما ناقلين سليمين من الناحية الإكلينيكية للجين المعيب، أي أن كلاهما لديه بالإضافة إلى الجين المسبب للمرض جين آخر سليم يكفي للوقاية من المرض. وبالتالي يكون هناك احتمال للإصابة بالمرض بنسبة 25% لدى النسل القادم. ويكون نصف الأطفال حاملين للجين السليم من الناحية الإكلينيكية مثل آبائهم، إلا أنهم قد يقومون بتوريث الجين إلى أبنائهم فيما بعد، ويظل هناك نسبة 25% حالتهم سليمة تمامًا. ولا ترتبط الوراثة هنا بالنوع.

وهناك شكل آخر من الوراثة يحدث عند الإصابة بمتلازمة بورتيلو. حيث يوجد الجين المصاب بالكروموسوم X وبالتالي تتم وراثته حسب النوع. وهنا تكون الأم غالبًا هي الناقلة السليمة إكلينيكيًا للجين المريض. إلا أنه يمكن معادلة ذلك من خلال الجين السليم الموجود على الكروموسوم X الآخر لديها. أما الصبية فلهيهم كروموسوم X واحد قد يرثوه من الأم كأحد الكروموسومين X لدى الأم. وعندما يرثون الكروموسوم X الذي يحمل الجين المريض يظهر المرض طالما أنهم لا يمكنهم معادلته بجين آخر سليم. وفي إطار عملية الوراثة هذه يكون نصف الصبية مصابين بالمرض بينما تكون كافة الفتيات سليمات. إلا أن نصف الفتيات قد ينقلن المرض مرةً أخرى إلى أبنائهن الذكور.

5 كيف يتم إثبات الإصابة بهذا المرض؟

من أجل إثبات الإصابة بمتلازمة التهام الدم من الأهمية بمكان إجراء فحص بدني دقيق أولاً والتعرف على التاريخ المرضي بدقة مع تقييم التاريخ المرضي للعائلة (مثل قرابة الدم ووجود نقص مناعي معروف في التاريخ المرضي للعائلة). وهنا يمكنك تقديم أول معلومة عن مدى تقدم المرض وما إذا كان الأمر يتعلق بالشكل الأولي أو الثانوي لمتلازمة التهام الدم.

ويلزم إجراء العديد من فحوصات الدم بعد ذلك. وتتمثل النتائج المخبرية النموذجية لتشخيص متلازمة التهام الدم في عدة أمور بينها انخفاض عدد خلايا الدم وارتفاع نسب الالتهاب ونسب إنزيمات الكبد. وعادةً ما يلزم أيضاً القيام ببزل قطني (ثقب الفقرات القطنية لسحب نسبة من السائل الشوكي). وفي كثير من الأحيان يمكن إثبات وجود نسبة مرتفعة من البروتين وأعداد الخلايا في السائل الشوكي. ومن الأهمية بمكان أيضاً بزل نخاع العظام لضمان التشخيص واستبعاد الإصابة بأمراض أخرى (مثل اللوكيميا التي قد تظهر بشكل مماثل تماماً). وكثيراً ما يتم اكتشاف الإصابة بمتلازمة التهام الدم، ولكن لا يحدث ذلك بشكل دائم. وقد تتمثل بعض الفحوصات الإضافية في إجراء أشعة بالموجات فوق الصوتية على منطقة البطن ورسم المخ الكهربائي (الجزء الخاص بموجات مخ) وإجراء فحص الجسم بأشعة الرنين المغناطيسي. وتتوقف ضرورة إجراء هذه الفحوصات على الصورة الإكلينيكية.

وتعتبر فحوصات المناعة أيضاً والتي يمكن بها فحص السمية الخلوية للخلايا القاتلة الطبيعية وخلايا تي في الأنبوب الزجاجي ذات أهمية خاصة. وفي حالة الاشتباه في الإصابة بمتلازمة تشيدياك أو هيجاشي أو جريسيلي ينصح بفحص جذع الشعر بالميكروسكوب كتشخيص تكميلي. وفي حالة تخمين وجود أي شكل جيني يمكن تأكيد التشخيص من خلال إجراء اختبار جيني. وهنا يتم الحصول على النتائج النهائية في الغالب بعد عدة أشهر وبالتالي يجب بدء العلاج دائماً قبل تقديم نتائج أي اختبار جيني.

6 ما هي إمكانيات العلاج المتاحة؟

تتمثل أهداف علاج متلازمة التهام الدم في تثبيط التفاعل المناعي المكثف والقضاء على أسباب المرض ومنع الانتكاسة. وهنا يلزم إجراء معالجة مكثفة (مثبطة لجهاز المناعة) لغالبية المرضى. وتشتمل هذه المعالجة على إعطاء جرعات عالية من الكورتيزون مثل سيكلوسبورين. وبالنسبة للمرضى المصابين بمتلازمة التهام الدم الفطري يجب استخدام العلاج الكيميائي عادةً مع تناول دواء إتبوسيد أيضاً. وفي حالة إصابة الجهاز العصبي يمكن أيضاً إضافة أدوية أخرى. وكثيراً ما يكون من الضروري نقل منتجات الدم بشكل متكرر من أجل العمل على استقرار الموقف. ونظراً لأن العدوى عند الإصابة بكافة أشكال متلازمة التهام الدم تعد من أهم العوامل التي تحدث على ظهور المرض فيتم إجراء معالجة مكثفة مضادة للبكتيريا بصفة دائمة تقريباً شاملة إعطاء مضادات حيوية. ويتم أيضاً استخدام الأدوية التي تقضي على الفيروسات أو الفطريات. وفي حالة الإصابة بعدوى فيروس إبشتاين بار يتم استخدام دواء يهدف إلى قتل خلايا بي التي تعد بمثابة مخزن لهذا الفيروس (ريتوكسيماب). ومن أجل تلافي البزل الوريدي والتهاب الأوردة كثيراً ينصح بوضع قسطرة وريدية مركزية والتي قد تظل موجودة طوال مدة العلاج في حالة عدم حدوث أية مضاعفات.

في حالة الإصابة بالنمط الثانوي لمتلازمة التهام الدم يمكن أن يقضي العلاج المكثف لأية عدوى موجودة أو أي مرض بالمناعة الذاتية على سبب المرض. ولا يلزم إجراء علاج مثبط للمناعة في أغلب الأحوال إلا بشكل مؤقت ويصبح خطر حدوث انتكاسة ضئيلاً. إلا أنه في حالة الإصابة بمتلازمة التهام الدم الفطري لا يمكن معالجة السبب (الخلل الجيني) عن طريق الأدوية. وبالتالي يجب إجراء العلاج المثبط للمناعة في أغلب الأحوال على المدى الطويل ويظل خطر حدوث انتكاسة موجود بنسبة مرتفعة. ويعد زرع النخاع العظمي هو إمكانية علاج متلازمة التهام الدم الأولي الوحيدة حتى اليوم والتي تتوفر بها فرصة الشفاء. فبدون هذه الإمكانية تكون متلازمة التهام الدم الأولي دائماً مميتة على مدار الزمن.

وعند القيام بتشخيص الإصابة بمرض متلازمة التهام الدم الفطري يكون من الأهمية بمكان بدء اتخاذ إعدادات عملية الزرع. وتتمثل أهم نقطة في هذا الصدد في العثور على متبرع مناسب. ولهذا يتم تحديد فصيلة دم المريض وأفراد أسرته في بادئ الأمر، أي يتم البحث عن متبرع مناسب داخل نطاق الأسرة من خلال أخذ عينة من الدم. يمكنكم الحصول على المزيد من المعلومات في كتيب "زرع النخاع العظمي عند نقص المناعة".

7 كيف يحدث تطور المرض على المدى الطويل (التنبؤ بالحالة)؟

من خلال التثبيط المناعي المكثف قد يصل الأمر في العادة إلى نجاح علاج حالة مرضية متقدمة وحادة من متلازمة التهام الدم. وفي حالة إيجاد متبرع مناسب للقيام بعملية الزرع ويتم إجراء هذه العملية بنجاح تصبح فرص الشفاء على المدى الطويل مرتفعة عند الإصابة بمتلازمة التهام الدم الأولي. وعند الإصابة بمتلازمة تشيدياك وهيجاشي وجريسيلي لا يكون مسار المرض دائماً مهدداً للحياة كما هو الحال عند الإصابة بمتلازمة التهام الدم الأولي. وتعتبر عملية الزرع عملية ضرورية لدى غالبية المرضى، ولكن ليس دائماً. ويجب الأخذ في الاعتبار أنه عند الإصابة بهذين المرضين تظهر أيضاً اختلافات أخرى قد تميز صورة المرض أيضاً على المرض الطويل (على سبيل المثال: اضطراب النمو، نوبات التشنجات، الميل للنزف). ويتم التنبؤ بمتلازمة التهام الدم الثانوي أيضاً بشكل جيد بعد علاج المرض الذي يحدث نتيجة لأسباب محددة.

8 هل يسمح بالتطعيمات؟

عندما يتم تشخيص الإصابة بمتلازمة التهام الدم الفطري لا يجب إعطاء المريض أية تطعيمات نظراً لأنها قد تتسبب في حدوث تطور المرض في بعض الحالات. وبعد الشفاء من متلازمة التهام الدم المكتسبة يجب تحديد الوقت الصحيح للتطعيمات ولكن يجب إعطاء التطعيمات مبدئياً. وينطبق ذلك أيضاً على الأطفال المصابين بمتلازمة التهام الدم الفطري بعد نجاح عملية الزرع.

9 هل يمكن للطفل الذهاب إلى الحضانة أو المدرسة؟

يمكن للأطفال المصابين بالنمط الفطري الشديد للمرض الذهاب إلى الحضانة والمدرسة بعد نجاح عملية الزرع. بالنسبة للأطفال المصابين بأشكال متنوعة من المرض أو المصابين بالنمط المكتسب من متلازمة التهام الدم فإنه يمكنهم الذهاب إلى المدرسة أو الحضانة مرةً أخرى بعد نجاح العلاج.

10 هل يمكن الشفاء من ذلك المرض؟

يمكن الشفاء من متلازمة التهام الدم الأولي الفطري من خلال معالجة تفاقم المرض الحاد وبعد زرع نخاع العظام عند نسبة كبيرة من المرضى المصابين. وبدون عملية الزرع دائماً ما يكون هذا الشكل العائلي مميتاً. وفي حالة الإصابة بمتلازمة تشيدياك وهيجاشي وجريسيلي لا يكون مسار المرض مهدداً للحياة تماماً بحيث أنه لا يجب دائماً أن يكون هناك مؤشر لعملية الزرع على الفور. وعند الإصابة بالأنماط المتنوعة المكتسبة لمتلازمة التهام الدم يكفي علاج تفاقم المرض الحاد وسبب المرض في غالبية الحالات. وقد تحدث انتكاسة للمرض، ولكن لا يلزم في العادة إجراء عملية زرع.

Information on primary Immunodeficiency

نشرة معلومات عن نقص المناعة الأولي

المؤلف/ المؤلفة:

هنريكه ريتربوش

أ.د./ شتيفان إيل

مركز علاج نقص المناعة المزمن

مستشفى فرايبورج الجامعي

1 شارع ماتيلدن شتراسه

79106 فرايبورج

هاتف: +49 (0)761 270-4524

henrike.ritterbusch@uniklinik-freiburg.de

stephan.ehl@uniklinik-freiburg.de



مركز علاج نقص المناعة المزمن

© 2011