



الإصدار: نوفمبر/ تشرين الثاني 2010

## إرشادات للمرضى المصابين بمرض التكاثر الليمفاوي للكروموسوم X (XLP)

- 1 - ما هو مرض XLP؟
- 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 إمكانيات 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؟

# 1 ما هو مرض XLP؟

مرض التكاثر الليمفاوي للكروسوم X (متلازمة بورتييلو أو مرض دونكانز) ينتمي إلى أمراض نقص المناعة الفطرية النادرة. يتميز مرض XLP بخلل جيني قد يتغير بالنسبة لتأثيره وشكله ولكنه يؤدي مبدئيًا إلى خلل في التحكم في الجهاز المناعي. ويبدأ المرض عادةً (لدى حوالي ثلثي المرضى) في فترة الطفولة المبكرة (من العام الثاني إلى الثالث) بعد الإصابة بعدوى فيروس إيشتاين بار المسبب للحمى الغدية. ويؤدي هذا المرض – الذي يعد مرضًا غير مضر أو شبيه بالأنفلونزا لدى الأطفال المتمتعين بمناعة سليمة – بشكل شائع إلى إصابة المرضى المصابين بمرض XLP بعدوى حادة جدًا ومهددة للحياة في كثير من الأحيان. ويصاب المرضى – الذين تكون حالتهم طبيعية إكلينيكيًا عادةً حتى وقت العدوى بفيروس إيشتاين بار - بحمى غدية شديدة بسبب خلل الاستجابة المناعية ضد فيروس إيشتاين بار. إلا إن الأمر هنا لا يتعلق فقط بحدوث خلل في التحكم في الفيروس ولكن في فرط تفاعل جهاز المناعة – تفاعل يفوق المعايير القياسية- كاستجابة للعدوى.

وتتمثل الأعراض العادية – التي تتطور سريعًا في بادئ الأمر – في التعب والإرهاق المصحوب بفقدان الشهية والصداع والحمى. وتغطي اللوزتان بطبقات ملوثة مائلة إلى اللون الرمادي ويعاني المرضى من آلام شديدة بالحلق. وكثيرًا ما يتم ملاحظة الإصابة بمرض جلدي عرضي. وبمرور الوقت يحدث ورم عام بالعقد الليمفاوية وتضخم واضح بالكبد والطحال. كما أنه قد يظهر أيضًا التهاب كبدي شديد والتهاب بعضلة القلب والتهاب دماغي والتهاب كلوي أو التهاب رئوي – كأعراض مصاحبة معقدة. ويضاف لهذه الأعراض المرضية "المرئية" أيضًا حدوث تغييرات في نسب الدم وخاصة انخفاض الصفائح الدموية وخطورة ارتفاع نسبة الميل للنزف. يصاب العديد من الأطفال المصابين أثناء فترة الإصابة بالمرض بمتلازمة التهاب الدم المهددة للحياة والتي تؤدي إلى تدمير خلايا الجسم نفسها والإصابة بمرض التهابي شديد للعديد من أعضاء الجسم.

بعد الإصابة بالحمى الغدية قد يظهر لدى المريض نقص ثانوي في الأجسام المضادة (30% من جميع مرضى XLP) أو تظهر أورام ليمفاوية خبيثة (سرطان الأجهزة الليمفاوية) (30% من جميع المرضى المصابين بمرض XLP). قد يظهر هذان المرضان أيضًا بغض النظر عن أي حمى غدية سابقة. ولكن أي من هذه الأمراض الثلاثة يصاب به المريض المصاب بمرض XLP فهو أمر متغير تمامًا ولا يمكن توقعه لكل حالة على حدة.

بعد الإصابة بحمى غدية متزايدة أو متناقصة الشدة يتضح مرض التكاثر الليمفاوي للكروسوم X في مرحلة التحاق الطفل بالمدرسة في الغالب في شكل نقص ثانوي في الأجسام المضادة مع نقص مناعة متغير شائع؛ انظر أيضًا كتيب إرشادات للمرضى المصابين بمتلازمة نقص المناعة المتغير الشائع للتعرف على الأعراض المرضية المشابهة. وفي حالة الإصابة بنقص في الأجسام المضادة يؤدي ذلك إلى زيادة الإصابة بالعدوى. ويسري ذلك في المقام الأول على العدوى البكتيرية للجهاز التنفسي (التهابات الأذن الوسطى، والتهابات الجيوب والتهابات الشعب الهوائية والرئة) ولكن أحيانًا تظهر أيضًا أشكال عدوى بالفيروسات (على سبيل المثال: الهربس) أو الفطريات (القلاع أو فطريات الأظافر). كما تعد الإصابة بأمراض الإسهال شائعة أيضًا. وتظهر الأورام الليمفاوية لدى المرضى المصابين بمرض XLP بشكل أكثر شيوعًا في المرحلة العمرية من 4 إلى 6 أعوام. وتتمثل العلامات النموذجية لهذا المرض في ارتفاع درجة الحرارة والتعرق الليلي وفقدان الوزن وتورم العقد الليمفاوية والغثيان والقيء وآلام البطن. وتحدث غالبية الأورام في منطقة البطن.

وثمة أعراض مرضية نادرة يتم ملاحظتها لدى المرضى المصابين بمرض XLP (3-5% من جميع المرضى) وهي فقر الدم المزمن (أنيميا أبلستية) والتهابات الأوعية وتغيرات في شكل العقد (أورام حبيبية) في أعضاء مختلفة مثل التغيرات الهيكلية بالرئة (التوسع الشعبي).

## 2 ما هو معدل تكرار حدوث المرض؟

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

## 3 ما هي أسباب الإصابة بالمرض؟

يوضح اسم مرض التكاثر الليمفاوي للكروموسوم X من ناحية عملية الوراثة (لا يصاب بالمرض إلا النسل الذكور فقط) ومن ناحية أخرى يتمثل أحد العواقب الأساسية للمرض في تضخم الأعضاء الليمفاوية مثل الطحال والكبد والعقد الليمفاوية.

ويتمثل سبب مرض XLP في وجود خلل جيني. 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 .

في حالة الإصابة بمرض XLP تحدث عيوب بالجين الذي يرمز للبروتين اللازم لتبادل المعلومات بين الخلايا المناعية (نقل الإشارات). وإذا أصبح هذا البروتين (يطلق عليه SAP) "معيبًا" أو في حالة عدم التمكن من بنائه يتم تدمير الروابط المعقدة بين الخلايا المناعية. ويؤدي ذلك من ناحية إلى الإضرار بنشاط وظائف محددة للخلايا. وبهذه الطريقة قد لا تتمكن الخلايا القاتلة الطبيعية أو خلايا تي المسممة للخلايا من تنفيذ أية مهمة من مهامها الأساسية - قتل الخلايا المعدية بالفيروس - بصورة صحيحة مرةً أخرى. كما يتم الإضرار أيضًا بمهمتها المسؤولة عن دعم الخلايا بي عند بناء الأجسام المضادة. وثمة نوع محدد من الخلايا المناعية (الخلايا NKT) لا يمكن أن ينمو بشكل صحيح مطلقًا لدى المرضى المصابين بالمرض XLP. ولكن من ناحية أخرى لا تستطيع الخلايا المناعية النشطة أن تستقر، وربما يكون ذلك أكثر أهمية بالنسبة للكثير من الأعراض المرضية. ويصل الأمر إلى تكاثر الخلايا تي بصورة لا يمكن التحكم فيها والتي تنشط بصورة كبيرة مما ينتج عنه الإصابة بمرض التهابي شديد وأعراض تكاثر ليمفاوي. ولم يفهم حتى اليوم السبب وراء تسبب فيروس إبشتاين بار في خلل توازن الجهاز المناعي بهذا الشكل.

ويعاني حوالي 50% فقط من جميع المرضى المصابين بأعراض إكلينيكية لمرض XLP بتغيرات في الجين SAP. وفي هذا الصدد تم الإشارة إلى جين آخر قد يؤدي حدوث تغيرات به إلى الإصابة بمرض XLP. ويوجد هذا الجين (XIAP) على الكروموسوم X ويرمز إلى البروتين الذي يساهم في الموت الطبيعي للخلايا (الاستماتة) في الخلايا المناعية. ولم يتضح حتى الآن السبب وراء تسبب التغيرات في الجينين المساهمين في العمليات البيولوجية المختلفة في ظهور نفس الأعراض. وبظل الجين SAP والجين XIAP بدون أي تغيرات لدى نسبة من المرضى. وفي الأعوام القادمة ربما يتم تحديد جينات أخرى قد تتسبب في الإصابة بمرض XLP.

## 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 جين، أحدهما من الأب والآخر من الأم. وبالنسبة لغالبية الأمراض الوراثية يلزم لظهور المرض أن يكون الجينين معيبين نظرًا لأن الجين السليم لا يكفي عادةً لإنتاج بروتينات سليمة بالقدر الكافي.

وعند الإصابة بمرض XLP يتعلق الأمر بخلل جيني يورث عن طريق الكروموسوم X بصورة متنحية، أي بناءً على النوع. ويعني ذلك أن الجين المصاب (الجين SAP أو الجين XIAP) يوجد على الكروموسوم X المحدد للنوع. ويتم نقل المرض في ضوء عملية الوراثة هذه عادةً عن طريق الأم. حيث تكون سليمة من الناحية الإكلينيكية نظرًا لأنها قد تقوم بتعويض الكروموسوم X المريض بكروموسوم X السليم الآخر لديها. وقد يرث أبناء أولئك الأمهات إما الكروموسوم X المريض أو السليم. أما الرجال فليديهم كروموسوم X واحد فقط وبالتالي لا يستطيع الابن الذي يرث الكروموسوم X المريض أن يعادل هذا الخطأ. ويعني ذلك أن نصف عدد أبناء أي أم مصابة بجين SAP أو XIAP معيب يصاب بمرض XLP، بينما يظل النصف الآخر سليمًا. أما كافة الفتيات يكن سليمات ولكن نصف هؤلاء الفتيات يرثن الجين المريض، وبالتالي ينقلن المرض إلى نصف أبنائهن. وفي بعض الحالات يكون لدى أم الابن المصاب جينين SAP أو XIAP سليمين أيضًا؛ ويظهر الجين المريض عند نمو الطفل ولا يصاب عادةً أطفال آخرون لهذه الأم. على كل حال يجب إجراء فحص جيني ومتابعة حالة بقية أفراد أقارب العائلة عند تشخيص مرض XLP للتمكن من تقدير مخاطر الإصابة بالمرض من جديد.

وكما هو موضح أعلاه تكون الصورة المرضية لمرض XLP متغيرة. وقد تحدث طفرة مماثلة عند أفراد مختلفين مصابين في العائلة، ولكن قد يكون المسار الإكلينيكي مختلفًا تمامًا. ويتوقف ذلك في المقام الأول على أشكال العدوى التي يصاب بها شكل المريض (وخاصة فيروس إيشتاين بار). وهناك أيضًا عائلات معروفة تصاب فيها الفتيات بمرض شبيه بمرض XLP. وفي الآونة الأخيرة اتضح أن هناك عيوب أيضًا في الجينات الموروثة جسديًا وبصورة متنحية (مثل ITK) قد تؤدي إلى الإصابة بمرض شبيه بمرض XLP.

## 5 كيف يتم إثبات الإصابة بالمرض؟

يعتمد تشخيص مرض XLP على فحوصات مخبرية إكلينيكية ومناعية. وفي بادئ الأمر يلزم إجراء فحص جسدي دقيق للمريض وتوضيح التاريخ المرضي بدقة. وكما هو موضح أعلاه قد تشير جوانب مختلفة من التاريخ المرضي للإصابة بمرض XLP. وهنا يكون التقييم الدقيق للتاريخ المرضي للعائلة ذا أهمية كبرى، على سبيل المثال قرابة الدم ونقص المناعة المحدد في التاريخ المرضي للعائلة وموت طفل آخر مسبقًا. وعند إجراء الفحص الجسدي يتضح في كثير من الأحيان وجود تضخم بالعقد الليمفاوية والكبد والطحال.

ومن أجل تأمين تشخيص الاشتباه في مرض XLP يلزم إجراء العديد من فحوصات الدم. ينتج عن فحوصات المناعة أدلة غير مباشرة. وفي العادة يتضح الإصابة بخلل في تكون الأجسام المضادة ضد فيروس إبتستائين بار. وفي الغالب يكون هناك نقص بوجه خاص في الأجسام المضادة EBNA1 التي تشير إلى الإصابة بعدوى بفيروس إبتستائين بار. وعند مواصلة إجراء تحاليل الدم المتعلقة بالمناعة تُظهر بعض الخلايا الدفاعية المحددة (خلايا تي على وجه الخصوص) نشاطًا زائدًا بشكل غير عادي بينما يتم الإضرار بوظيفة أو كمية خلايا أخرى (خلايا بي، والخلايا القاتلة الطبيعية وخلايا NKT). وفي كثير من الأحيان يمكن قياس نسبة عالية من المواد الالتهابية في الدم، وقد تزيد نسب إنزيمات الكبد بصورة واضحة. وكثيرًا أيضًا ما يتضح وجود فقر في خلايا الدم. ثم يلزم فحص نخاع العظام عادةً من أجل توضيح السبب في ذلك واستبعاد وجود أي مرض خبيث. وأحيانًا يلزم إجراء فحوصات بالأنسجة الرخوة أيضًا، على سبيل المثال فحص عقدة ليمفاوية كاستكمال لعملية التشخيص. وبعد الفحص الجيني الجزيئي هو العامل الذي يدل على الإصابة بالمرض. وكما هو موضح أعلاه لا يتم ضمان عملية التشخيص من خلال هذه التحاليل الجينية، نظرًا لأنه ليس كل الجينات التي قد تسبب أمراض XLP معروفة حتى الآن.

ويمكن إجراء تشخيص قبل الولادة أو تشخيص عند الولادة مباشرة لدى العائلة المصابة إذا كان هناك خلل جيني معروف في هذه العائلة.

## 6 ما هي إمكانيات العلاج المتاحة؟

يرتبط العلاج بمسار المرض ووقت ظهور الأعراض المختلفة للمرض. ويتمثل أشد شكل من أشكال المرض في الإصابة بالحمى الغدية المفاجئة مع ظهور متلازمة التهاب الدم المصحوبة بفيروس إبتستائين بار. وعند الإصابة بمتلازمة التهاب الدم يلزم إجراء معالجة مكثفة مثبتة للمناعة (تنشيط جهاز المناعة) من أجل استقرار الاستجابة المناعية المعرضة للخلل. ويتم إجراء معالجة بالأدوية التي تستخدم أيضًا عند الإصابة بأمراض السرطان أي مع إعطاء جرعات عالية من المستحضرات الطبية التي تحتوي على الكورتيزون والأدوية المثبطة لنمو الخلايا أيضًا. ومن الشائع إصابة المريض بآثار جانبية. إلا أن التنشيط المناعي المكثف يعد أحد الأشكال الوحيدة المعالجة عند الإصابة بهذا المرض المهبط للحياة.

وبالنسبة للمرضى الذين يصابون بنقص في الأجسام المضادة بسبب إصابتهم بمرض XLP فيمكن علاجهم عن طريق استبدال الأجسام المضادة الناقصة من خلال عمليات التسريب. وبما أن الأجسام المضادة تتعرض للتحلل في الجسم بعد فترة محددة يجب تكرار عملية التسريب بصورة منتظمة. إلا أنه قد يكون أحيانًا من الضروري المعالجة المستمرة بالمضادات الحيوية. وبالنسبة لبعض المرضى المصابين بتضخم واضح في الطحال أو الكبد أو العقد الليمفاوية قد يصل تضخم العضو إلى مدى معين يتطلب محاولة العلاج بالكوريزون من أجل تقليل الحجم مرة أخرى. وأحيانًا يلزم استئصال الطحال جراحيًا. وهنا يتم أيضًا استخدام أدوية أخرى تعمل على تنشيط جهاز المناعة المتحكم فيه بشكل خاطئ. وكثيرًا ما لا تتم التطعيمات بنجاح. ولكن يتعين على أفراد الأسرة والأشخاص المتعاملين معهم عن قرب الالتزام بالتطعيمات الموصى بها من قبل اللجنة الدائمة للتطعيم (STIKO). وعند الإصابة بسرطان الغدد الليمفاوية تتم المعالجة وفقًا للبروتوكولات المعتادة بشأن معالجة سرطان الأطفال. وللأسف يحدث في كثير من الأحيان انتكاسات نتيجة لوجود الخلل الجيني.

ويعد زرع نخاع العظمي (SCT = العلاج بالخلايا الجذعية) هو إمكانية العلاج الوحيدة حتى اليوم لأسباب مرض XLP. ويؤدي العلاج الناجح بالخلايا الجذعية إلى الشفاء الدائم. وبناءً على الأمراض الشديدة التي كانت موجودة بالفعل عند إجراء العلاج بالخلايا الجذعية يرتبط العلاج أيضاً ببعض المخاطر. وعلى كل حال يجب توضيح كافة الظروف بالنسبة للعلاج بالخلايا الجذعية (معرفة فصيلة الدم، إيجاد متبرع مناسب) في أسرع وقت ممكن عند تشخيص مرض XLP.

في حالة إثبات إصابة مريض ما بمرض XLP قبل إصابته بأعراض مرضية (على سبيل المثال من خلال إجراء تحليل دم لأي فرد من أفراد عائلة المريض بمرض XLP) يجب بدء تسريب الجلوبيولين المناعي. إلا أن ذلك يؤثر فقط على الإصابة بالعدوى ولا يمكنه منع الإصابة بحمى غدية شديدة أو ورم ليمفاوي. ويجب مناقشة وجوب إجراء زرع "وقائي" لكل حالة على حدة.

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

إذا تمت الإصابة بحمى غدية شديدة أو ورم ليمفاوي في حالة الإصابة بمرض XLP لا يتم التنبؤ بالمرض عادة بصورة جيدة في حالة عدم نجاح عملية الزرع. المرضى الكبار في السن المصابين بنقص في الأجسام المضادة لا يمكن التنبؤ لديهم بالمرض بصورة جيدة نسبياً. يفضل التنبؤ بالإصابة بعد النجاح في العلاج بالخلايا الجذعية.

## 8 هل يسمح بالتطعيمات؟

يمكن إعطاء المريض المصاب اللقاحات الميئة الموصى بها في فترة الرضاعة بدون أية مخاطر. ولكن يجب التأكد في كل حالة من نجاح التطعيمات. ولا يجب إعطاء التطعيمات الحية للمرضى المصابين بمرض XLP. وبعد نجاح عملية الزرع يجب إعطاء التطعيمات وفقاً لجدول تطعيمات خاص بالأطفال الخاضعين لزرع نخاع العظام.

## 9 هل يمكن للطفل الذهاب إلى الحضانة أو المدرسة؟

يتوقف الأمر بصفة أساسية على الأعراض المرضية التي تظهر نتيجة الإصابة بمرض XLP. يمكن للأطفال المصابين بنقص الأجسام المضادة الذهاب للمدرسة أو الحضانة عند اتخاذ بعض الإجراءات الوقائية المحددة. بعد نجاح عملية الزرع يمكن للأطفال زيارة المدرسة أو الحضانة عادةً بدون أي قيود.

## 10 هل يمكن الشفاء من ذلك المرض؟

مرض XLP يمكن الشفاء منه فقط عن طريق نجاح عملية الزرع. وبدون إجراء عملية الزرع يظهر الشكل المفاجئ للمرض بشكل مهدد للحياة بالنسبة للعديد من الأطفال بعد الإصابة بالعدوى بفيروس إبشتاين بار. في حالة تقرير عدم إجراء عملية زرع عند نقص الأجسام المضادة لدى طفل أكبر سناً يجب اتخاذ إجراءات وقائية وتسريب أجسام مضادة بصفة منتظمة طوال الحياة.

# 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