

اضطرابات الجهاز الهضمي عند مرضى العوز المناعي الأولي

Gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency

A.Yagoubi, L. Smati, M. Baghriche, F. Benhassine

Department of pediatrics. Bologhine Ibn Ziri Hospital. Algiers. Algeria.

Keywords : Gastrointestinal tract, primary immunodeficiency, early diagnosis



الدكتور عبد الغني يعقوبي

رئيس وحدة أمراض الجهاز الهضمي،

مصلحة طب الأطفال، مستشفى

بلكين بن زيري

كلية الطب، جامعة الجزائر1، بن

يوسف بن خدة، الجزائر

تضم أمراض العوز المناعي الأولي (Primary immunodeficiency) مجموعة من الاضطرابات الوراثية التي تشترك في شدة قابلية المصابين بها للتعفنات (Infections) والتي غالبا ما تكون خطيرة. إضافة إلى ذلك، يتميز هؤلاء المرضى بكثرة إصابتهم بأدواء المناعة الذاتية (Autoimmune diseases) وبالاورام الخبيثة (Malignancies).

تعتبر هذه الأمراض نادرة وإن كانت في حقيقة الأمر منتشرة خاصة في مجتمعاتنا العربية التي تتميز بنسبة عالية للقرابة بين الأزواج. وبما أن الأعراض تظهر في معظم الأحيان في الطفولة المبكرة وأن هذه الأمراض تتصف بالخطورة الشديدة وبنسبة الوفيات العالية في حال تأخر التشخيص، فإنه يلزم كل طبيب أطفال أن يحيط علما بالمظاهر السريرية لهذه الأدوية حتى يتسنى له تشخيصها ومعالجتها مبكرا. مما لا شك فيه أن الجهاز الهضمي يتعرض باستمرار إلى أجسام غريبة تأتيه غالبا عن طريق الفم، وباعتباره أكبر عضو يحتوي على أنسجة مناعية فهو مهيا لكي يكون أول حاجز ضد التعفن. لهذا لا يبدو غريبا أن يبدأ المرض عند هؤلاء الأطفال بأعراض هضمية تعتبر ثاني أكثر الأعراض شيوعا عندهم بعد الأعراض التنفسية.

سنحاول خلال هذه الأسطر أن نذكر أبرز اضطرابات الجهاز الهضمي عند المرضى المصابين ببعض أنواع العوز المناعي الأولي.

1) عوز الأضداد الغالب (Predominantly Antibody Deficiency)

تعتبر هذه المجموعة الأكثر شيوعا من بين أمراض العوز المناعي الأولي. وهي تنقسم إلى عدة أنواع، من بينها: **◆ عوز مناعي شائع متغير (Common Variable Immunodeficiency):** هو أكثر عوز مصحوب بأعراض شيوعا، وغالبا ما يبدأ عند الأطفال الكبار أو الشباب بأخماج بكتيرية تنفسية متكررة قد تؤدي إلى توسع القصبات (Bronchiectasis). بالإضافة إلى ذلك، يتعرض هؤلاء المرضى إلى أدواء المناعة الذاتية (فرقرية قليلة الصفيحات Thrombocytopenic purpura أو فقر الدم الانحلالي Hemolytic anemia)، وإلى أمراض ارتشاحية حبيبية أو لمفانية (Granulomatous / lymphoid infiltrative diseases)، وإلى أورام خبيثة في المعدة والأمعاء. يتم تشخيص هذا النوع بانخفاض لبعض أو كل فئات الأجسام المضادة مع ضعف أو غياب إنتاج الأجسام المضادة ضد اللقاحات البروتينية أو السكرية (مثل الكزاز Tetanus، الخناق Diphtheria أو الحصبة Measles).

بالإضافة إلى التعفن المعوي بالجيارديا (*Giardia lamblia*) أو بغيرها من الجراثيم والتي تؤدي إلى إسهال مزمن، يتميز هذا النوع بنسبة عالية من الاضطرابات التي تحاكي داء الأمعاء الالتهابي (*Inflammatory bowel disease*) أو الداء البطني (*Celiac disease*) أو التهاب المعدة الضموري (*Atrophic gastritis*) ولكن مع غياب للخلايا البلازمية (*Plasma cells*) في الفحص النسيجي وعدم استجابة المرضى للعلاج المألوف.

♦ **فقد غاماغلوبيولين الدم (*Agammaglobulinemia*):** غالبا ما يصيب هذا النوع من العوز الرضع الذكور بعد الشهر الرابع، حين تزول الأجسام المضادة الآتية من الأم. يعود سبب فقد غاماغلوبيولين الدم إلى خلل في أنزيم بروتون (*Bruton's tyrosine kinase*) اللازم لتحويل سلف الخلايا للمفاوية "ب" إلى خلايا "ب" ناضجة. ينتج عن ذلك نقص كبير للخلايا "ب" (*CD19+ B cells*) التي تصبح تقدر غالبا بأقل من 1% مع انخفاض في جميع فئات الأجسام المضادة.

على خلاف باقي أنواع عوز الأضداد فإن اضطرابات الجهاز الهضمي في هذا النوع قليلة. فقد يصاب المريض بإسهال مزمن ناتج عن تعفن بالجيارديا أو بخفية الأبواغ (*Cryptosporidium*) أو غيرهما، وقد يصاب نادرا بما يشبه مرض كرون (*Crohn's disease*) وما فيه من قروح وانسدادات معوية إلا أنه لا يوجد أورام حبيبية (*Granulomas*) أو خلايا بلازمية عند فحص الأنسجة المصابة.

(2) عوز مناعي مشترك (*Combined Immunodeficiency*)

♦ **عوز معقد التوافق النسيجي الكبير الثاني (*Major HistoCompatibility type II deficiency*):** يوجد هذا النوع خاصة في بلدان المغرب العربي و هو يظهر عادة عند الأطفال الرضع الذين يتعرضون عندئذ لإسهال مزمن أو لأخماج تنفسية متكررة أو لداء المبيضات الفموي (*oral candidiasis*) أو لقصور النمو (*Failure to thrive*). تبين نتائج التحاليل نقص عدد الخلايا للمفاوية "ت" المساعدة (*T cell CD4+*) ونقص الأجسام المضادة في غالب الأحيان، ويتم التشخيص بوجود نقص مفرط في معقد التوافق النسيجي الكبير الثاني. يجدر بنا التذكير بأنه يجب تشخيص هذا النوع المنتشر عندنا مبكرا لأن علاجه الوحيد حاليا هو زرع النخاع العظمي الذي لا يفيد إن كان متأخرا.

♦ **عوز مناعي مشترك وخيم (*Severe Combined Immunodeficiency*):** هي مجموعة من الأمراض تشترك في وجود خلل في وظيفة كل من الخلايا للمفاوية "ت" و "ب" وهي تظهر غالبا عند الرضع في السنة الأولى بعد زوال مضادات الأم حيث يصابون بأخماج جرثومية خطيرة متكررة مع طفح مملاني (*eczematoid rash*) وقصور النمو. يتم التشخيص عند وجود انخفاض في الخلايا للمفاوية (أقل من 2500 خلية / مم³) مع أقل من 20% من الخلايا "ت" ونقص كبير في أعداد الأجسام المضادة.

يتميز هذا العوز بكثرة الاضطرابات الهضمية حيث يصاب الرضيع بداء المبيضات في الفم أو المريء أو الشرج مما يؤدي إلى سوء التغذية التي تسوء أكثر بوجود الإسهال المزمن الناتج عن الأخماج البكتيرية أو الفيروسية الخطيرة.

(3) اضطرابات الوظيفة البلعمية (*Disorder of phagocyte function*)

♦ **داء الورم الحبيبي المزمن (*Chronic Granulomatous Disease*):** يرجع هذا النوع إلى خلل وراثي في إحدى مكونات أنزيم أكسيداز ثنائي نوكليوتيد فوسفات النيكويتاميد والأدينين (*NADPH oxidase*) التابع للخلايا البلعمية والضروري لمحاربة الجراثيم المفترزة لأنزيم الكتالاز. غالبا ما يكون التورث عن طريق الصبغي (*X-Linked*) وأحيانا بطريقة صبغية جسمية متنحية (*Autosomal recessive*). بالإضافة إلى القابلية المفرطة للأخماج، فإن مرضى هذا العوز يصابون أيضا بمضاعفات لاتعفن مثل آفات مشيمة وشبكية العين (*Chorioretinal lesions*) وداء الذئبة الشبيهة (*Lupus-like disease*).

يتميز هذا الداء باضطرابات هضمية عديدة يمكن أن تقع في أي جزء من الجهاز الهضمي من الفم إلى الشرج. فقد يصاب المريض في فمه بقروح أو خراج سني (*Dental abscess*) أو التهاب الفم الحبيبي (*Granulomatous stomatitis*)، كما يمكنه أن يتعرض لانسدادات هضمية قد تصيب المريء أو المعدة وتتسبب في عسر البلع (*Dysphagia*) أو القيء (*Vomiting*). ومما يكثر عند أصحاب هذا العوز التهاب القولون الحبيبي (*Granulomatous colitis*) الذي يشبه كثيرا داء كرون مع اختلاف في خصائص الورم الحبيبي عند تحليل الأنسجة. ومما يضاعف التشابه وجود نواسير شرجية وقصور النمو.

(4) أنواع أخرى من العوز المناعي الأولي

♦ **متلازمة ويسكوت-ألدريتش (*Wiskott-Aldrich Syndrome*):** هو عوز ناتج عن طفرة في بروتين هذه المتلازمة (*WAS protein*) وهو موروث عن طريق الصبغي X. يتعرض الأولاد إلى أخماج متكررة مع نملة (*Eczema*) وقلة الصفيحات التي غالبا ما تكون صغيرة.

بالإضافة إلى الأهبة النزفية (Bleeding diathesis) التي قد تسبب نزيفا في الجهاز الهضمي، فإن بعض المرضى قد يصابون بالتهاب القولون شبيه بالتهاب القولون التقرحي (Ulcerative colitis).

♦ متلازمة "أيبكس": متلازمة (خلل مناعي + اعتلال صماوي متعدد + اعتلال معوي) مرتبطة بالصبغي (Immune) IPEX syndrome : (dysfunction, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked): تضم هذه المتلازمة عوزا مناعيا أوليا مع اعتلالات في الغدد الصماء وفي الأمعاء. يعتبر الإسهال المزمن المستعصي (Intractable diarrhea) أهم عرض يصيب جل هؤلاء المرضى منذ الأسابيع الأولى والذي يؤدي إلى سوء التغذية وإلى الوفاة في معظم الحالات.

خاتمة

تعتبر الاضطرابات الهضمية من المظاهر الشائعة عند مرضى العوز المناعي الأولي وقد تظهر عند بعضهم كأولى الأعراض التي يدخلون بها في المرض. لهذا من المهم أن يستحضر الطبيب هذا النوع من الأمراض كتشخيص ممكن عند الأطفال الذين يظهرن أعراضا هضمية خاصة إذا تعلق الأمر بالإسهال المستعصي أو قصور النمو أو الأخماج المتكررة أو عرضا غير عادي لداء كرون.

المراجع

- 1 Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. Front Immunol 2011; 2: 54. doi: 10.3389/fimmu.2011.00054.
- 2 Al- Muhsen SZ. Gastrointestinal and hepatic manifestations of primary immune deficiency diseases. Saudi J Gastroenterol 2010; 16: 66 – 74.
- 3 Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds). Primary Immunodeficiency Diseases: definition, diagnosis and management. 2008, Springer-Verlag.

Introduction: PID-related GI manifestations are very common. They can be divided into 4 groups: infection, inflammation, autoimmunity and malignancy. We will describe GI disorders associated with the most common forms of PID.

Gastrointestinal manifestations of PID:

- Severe combined immunodeficiency: this heterogeneous group is present in the first year of life with severe infections and failure to thrive. Early recognition is crucial to patients because bone marrow transplantation is necessary for survival. Candidiasis (oral, esophageal and perianal) is common and often affect oral intake. Children develop severe infectious diarrhea and malabsorption early in life.
- MHC class II deficiency: this combined immunodeficiency is common in Maghreb. GI manifestations are dominated by chronic diarrhea with failure to thrive followed by oral candidiasis.
- Common variable immunodeficiency: this common PID is present in older children and is characterized by recurrent infections, autoimmune disease, granulomatous infiltrative disease and increased risk of malignancy (stomach carcinoma). These manifestations mimic diseases seen in the absence of immunodeficiency (pernicious anemia, sprue-like disease, Crohn disease ...).
- Chronic granulomatous disease: GI involvement occurs in about 50% of patients. They can present with granulomatous lesions throughout the GI tract from the oral cavity to the colon especially granulomatous colitis mimicking Crohn disease.

Immunodeficiency polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome (IPEX): This disease presents early in life with intractable diarrhea, failure to thrive, diabetes mellitus and other autoimmune disorders. The most common feature is severe enteropathy with intractable watery or bloody diarrhea occurring before 3 months of age. Hematopoietic stem cell transplantation is curative.

Conclusion: GI manifestation may be the first presentation of an underlying PID, so it is imperative to consider immunodeficiency in any patient with unconventional presentation.