توصيات عامة لمرضى ض.م.أ

General recommendations for patients with PIDs

Dr Mohamed Bejaoui

Professor of pediatrics at the Faculty of medicine of Tunis and head of the Pediatric Immunohematology department at the Bone marrow transplantation centre of Tunis, Tunisia.

His main interests are primary immunodeficiencies, hemoglobinopathies, and pediatric stem cell transplantation.

He has experience with numerous clinical trials as a principal investigator and has authored or co-authored more than 200 publications.

أمراض ضعف المناعة الأولي (ض.م.أ) هي مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات الناتجة عن خلل في تطور جهاز المناعة و/أو الوظيفة. على الرغم من أن علامات وأعراض ض.م.أ متنوعة بشكل كبير، فإن معظم الاضطرابات تؤدي إلى زيادة القابلية للإصابة بالعدوى، مما يؤدي إلى ارتفاع المَراضَة والوفيات المرتبطة بالمرض[1]. التشاور مع متخصص في المناعة السريرية ضروري لتأكيد تشخيص ض.م.أ ولوضع خطة للعلاج المناسب.

في حالة الشك في ضعف المناعة، يجب اتخاذ عدد من التدابير الوقائية. وعندما يتم تشخيص ض.م.أ، فإن طبيعة هذه الاحتياطات تتعلق بنوع ضعف المناعة.

توصيات عامة بالنسبة للمرضى المشتبه في اصابتهم ب ض.م.أ:

بالنسبة للمرضى المشتبه في اصابتهم ب ض.م.أ، الممارسات متباينة. وفي انتظار تأكيد ض.م.أ، الاحتياطات التالية، في رأينا، ضرورية:

- تجنب الحقن العَضلية[2].
- لا يجب استعمال تلقيحات بفيروسات حية (فيروس شلل الأطفال الفموي والحصبة و النكاف والحُميراء والحماق، والحمى الصفراء، و الهربس النطاقي والجدري وفيروس الروتا، أو فيروس الانفلونزا الحي المُوهّن) أو ببكتيريات حية (بي سي جي أو السّلمونيلة التِّيفِيَّة[3] (Ty21a) .
- يجب استخدام منتجات الدم المشعة فقط (5000 راد) للتكفل بالمرضى الذين يعانون من عوز الخلايا التائية[4]. حيث يحافظ تشعيع دم المتبرع على خلايا الدم الحمراء والصفائح الدموية ولكن يزيل جميع الخلايا المناعية التي قد تتسبب في داء الطعم حِيال التَّوي (graft-host disease).
- في حالة وجود شكوك قوية حول المرض الحبيبي المزمن أو ضعف المناعة المشترك، يمكن أن نقوم بالبدئ في العلاج الوقائي بالكوتريموكسازول، بجرعة يومية 25 ملغ/كغ من سلفاميثوكسازول (الجرعة القصوى 800 مغ في اليوم) والوقاية بالايتراكونازول، بجرعة يومية 10ملغ/كغ للأطفال، وعلى الأقل 200 ملغ لليوم بالنسبة للبالغين.

توصيات عامة بالنسبة للمرضى المؤكد اصابتهم ب ض.م.أ

علاج ض.م.أ معقد ويشمل عموما كلا من الاستراتيجيات الداعمة والنهائية. على هذا النحو، ينبغي تنسيق العلاج بين مختص في المناعة السريرية وبين ذوي الخبرة في تسيير هذه الاضطرابات.

التدابير الوقائية الخاصة ل ض.م.أ

أ. ضعف المناعة المشترك الشديد (ض.م.م.ش) وضعف المناعة المشترك:

يمثل ض.م.م.ش مرض مستعجل التشخيص والعلاج عند الأطفال. يجب عزل المرضى في غرفة معقمة أو على الأقل في غرفة "نظيفة" ونقلهم إلى مركز مختص. العلاج الوقائي ضد المتكيسات الرئوية باستعمال الكوتريموكسازول والوقاية بمضادات الفطريات (الفلوكونازول قبل الشهر الأول من العمر والايتراكونازول بعد هذا العمر)، والتعويض بمضادات الأجسام[2]. لا ينبغي استعمال أي من اللقاحات الحية سواء الفيروسية أو البكتيرية. ينصح باللقاحات المعطلة ضد مسببات الأمراض المغلفة، إلا أنها تحتاج إلى تقييم الاستجابة الخلطية عندما يكون ذلك ممكنا[2]. ينبغي إعطاء لقاح الأنفلونزا السنوي.

ب. فقد غاماغلوبولين الدم:

الدعامة الأساسية لعلاج المرضى الذين يعانون من فقد غاماغلوبولين الدم تتمثل في التعويض العلاجي بمضادات الأجسام عبر الوريد أو تحت الجلد[5]. الجرعة المنصوح بها هي 400-600 ملغ/كغ/4 أسابيع بالنسبة للمضادات الوريدية و100-150 ملغ/كغ/الأسبوع إذا أخذت تحت الجلد[6]. يحتاج المرضى الذين يعانون من الالتهابات المتكررة، إلى علاج وقائي بالمضادات الحيوية (وخاصة التي تغطي طيف العقدية الرئوية والمُستدمية) مصاحب للعلاج بمضادات الأجسام[6]. فعالية اللقاحات المعطلة هي على الارجح جد ضعيفة إلى منعدمة[2]. التحصين بلقاح شلل الأطفال الفموي وبالحمى الصفراء ممنوعان. لقاح الأنفلونزا يمكن من تحفيز الإستجابة الخلوية، لذا يوصى به سنويا[2].

ج. نقص المناعة المتغير الشائع:

يجب البدئ بالعلاج بمضادات الأجسام على الفور بالنسبة لجميع المرضى الذين عانوا سابقا من التهاب حاد أو التهابات متكررة (< 3 سنويا) وكذلك إذا كان عيار مضاد الأجسام G أقل من 3.5 غرام/لتر[2]. العلاج البديل يجب أن يحقق الحد الأدنى من تركيز إيج G أي 5 غرام/لتر. الوقاية الكيميائية بالمضادات الحيوية تبدو ضرورية عند المرضى الذين يعانون من التهابات مستمرة على الرغم من علاج تعويضي "أمثل". ينصح بالتلقيح ضد البكتيريا المُغلفة والأنفلونزا. يتم تعريف الظهور المتأخر لضعف المناعة المشترك (LOCID) بظهور عدوى انتهازية و/أو قلة اللمفاويات CD4T، اللقاحات الحية الموهنة ممنوعة[2].

د. المرض الحبيبي المزمن:

يجب أن يتلقى جميع المرضى العلاج الوقائي بالكوتريموكسازول ويتراكونازول. على الرغم من دورها في زيادة البلعمة، انترفيرون غاما (IFN-γ) لا يتم استخدامه كعلاج أولي وقائي[10]. ينصح بالتلقيح المعطل والتمنيع ضد المكورات الرئوية، المستدمية النزلية، والانفلونزا. يمكن استعمال اللقاحات الفيروسية الحية الموهنة (الحصبة والنكاف والحميراء)[3]. لقاح السل بي سي جي (BCG) والسالمونيلا Ty2Ia ممنوعان[3].

قلة العدلات الخلقية الشديدة

يوصف الكوتريموكسازول كعلاج أولي في غياب عدوى حادة أو أعراض مُخاطية شديدة[2]. يجب أن يوصف العامل المنبِّه للمستعمرات المُحبَّبة (G-CSF) في حالة عدوى شديدة أو اصابة الأغشية المخاطية بشكل واسع النطاق. كما ينبغي أن يوصف أيضا كثاني علاج في حالة عدوى معتدلة متكررة أو عدوى شديدة مصاحبة للعلاج الوقائي بالمضادات الحيوية[2]. لا ينبغي وصف علاج وقائي مضاد للفطريات بشكل مَنهجي. العلاج الوقائي يتراكونازول يناقش في حالة قلة العدلات بشكل عميق ومستديم على الرغم من استخدام العامل المنبِّه للمستعمرات المُحبَّبة.

يمكن اعطاء جميع لقاحات الأطفال الروتينية. ما عدى اللقاحات البكتيرية الحية شأنهم شأن المرضى الذين يعانون من المرض الحبيبي المزمن[3]. أما اللقاح السنوي للإنفلونزا ولقاح المكورات الرئوية فينصح بهما[2].

انعدام الطحال

يمثل العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية البنسلين V بقدر 50000 وحدة دولية/كغ/يوم، مرتين في اليوم (مليون وحدة مرتين يوميا بالنسبة

للبالغين) ولقاحات ضد البكتيريا المغلفة، ذراعا رئيسيا للتكفل بهؤلاء المرضى[2]. كما ينصح باللقاح السنوي ضد الإنفلونزا[9].

توصيات الاتصال المغلق (contact direct)

للإتصال المغلق بالمرضى الذين يعانون من ضعف المناعة والذين لا ينبغي لهم أن يتلقوا لقاح شلل الأطفال الفموي أهمية خاصة تكتسيها التطعيمات السنوية كلقاح الأنفلونزا المعطل. لقاح السعال الديكي المقرر بصفة دورية ؛ لقاح المكورات الرئوية. الحصبة، النكاف، والحميراء. ولقاح الحُماق بالنسبة للمرضى الأكبر سنا.

إذا تطور الطفح الجلدي الحماق في اتصال مغلق، يوصى بعزل المريض، الذي يمكن أن يُعطى مضاد الأجسام حماق- نُطاقي بشكل وقائي. علاج المريض، في حالة عدوى، تتألف من الأسيكلوفير الوريدي أو فلسيكلوفير الفموي[3].

The primary immunodeficiency diseases (PIDs) are a heterogeneous group of disorders that result from defects in immune system development and/or function. Although the signs and symptoms of PIDs are highly variable, most disorders involve increased susceptibility to infection, with many leading to significant disease-associated morbidity and mortality (1). Consultation with a clinical immunologist is required to confirm the diagnosis of PID and to establish an appropriate treatment plan.

Upon suspicion of immunodeficiency, a number of precautions must be taken. Once PID diagnosed, the nature of these precautions will depend on the type of immunodeficiency.

I. GENERAL RECOMMENDATIONS FOR PATIENTS WITH SUSPECTED PID

For patients with suspected PID, practices are heterogeneous. Pending confirmation of the PID, the following precautions are, in our opinion, necessaries:

- Avoid intramuscular injections (2).
- No live viral (oral poliovirus, measles, mumps, rubella, varicella, yellow fever, Herpes zoster, smallpox, rotavirus, or live attenuated influenza virus) or live bacterial (BCG or S typhi, Ty21a) vaccines should be administered (3).
- Only irradiated (5000 Rads) blood products should be used in managing the patients with suspected T cell deficiencies (4). Irradiating donor blood preserves the red blood cells and platelets but removes any immune cells which may cause a graft-host disease.
- In case of strong suspicion of chronic granulomatous disease or combined immunodeficiency, we can be brought to start a cotrimoxazole prophylaxis, at a daily dose of 25mg/kg of sulfamethoxazole (maximum dose 800mg/day of sulfamethoxazole and an Itraconazole prophylaxis, at a daily dose of 10mg/kg for children and at least 200mg/day for adults.

II. GENERAL RECOMMENDATIONS FOR PATIENTS WITH CONFIRMED PID

The treatment of PIDs is complex and generally involves both supportive and definitive strategies. As such, therapy should be coordinated by a clinical immunologist with expertise in the management of these disorders.

1. General recommendations for all types of PID (2,4)

- All healthcare professionals consulted must be informed of the diagnosis (eg, to avoid intramuscular injections and live viral and bacterial vaccines in patients with PID).
- Patients and their family must be aware of their diagnosis of PID, their susceptibility to infections, and the

signs that indicate a consultation.

- Patients with PID should consult an infectious disease expert before traveling
- Almost all patients with PID should be vaccinated against influenza. Vaccination of close contact is recommended.
- Observance to prophylactic treatments is essential.
- General principles of good hygiene are essential for patients with primary immunodeficiency diseases and their families (regular bathing, use of soap).
- A healthy diet provides nutrients essential for normal growth and development, body repair and maintenance is essential.
- Physical activity (eg swimming, biking, running and walking) should be encouraged. These activities promote lung function, muscle development, strength and endurance.

2 Prophylactic measures for specific PID

a. **Severe combined immunodeficiencies and combined immune deficiencies:** SCID represents major pediatric diagnostic and therapeutic emergencies. Patients must be isolated in a sterile room or at least a "clean" room and transferred to a referral center for curative therapy. Cotrimoxazole prophylaxis against pneumocystosis, antifungal prophylaxis (Fluconazole before 1 month of age and Itraconazole after this age), and polyvalent immunoglobulin replacement shoud be initiated(2). No live viral and bacterial vaccines should be administered to any member of the household, including the patient(4). Inactivated vaccines and immunizations against encapsulated pathogens are recommended, but need an evaluation of the humoral response when possible(2). Influenza vaccine should be given annually.

b. Agammaglobulinemia: The mainstay of therapy for patients with agammaglobulinemia is intravenous (IV) or subcutaneous Immunoglobulin replacement therapy (5). The recommended starting dose of Ig replacement therapy is 400–600 mg/kg/4 weeks for the IV formulation and 100–150 mg/kg/week for the subcutaneous formulation (6). For patients with recurrent infections, prophylactic antibiotic therapy (particularly with agents that provide coverage of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae) may also be needed in addition to Ig replacement therapy(6). The efficacy of inactivated vaccines is probably very low to null (2). Immunization with the oral poliomyelitis vaccine and yellow fever immunization are contraindicated. Influenza vaccine could be contributive by producing a cellular response; it is recommended annually (2).

c. **Common variable Immunodeficiency:** Immunoglobulin replacement therapy should be started immediately for all patients with previous severe infection or repeated infections (>3 per year) and if the IgG titer is <3.5 g/L (2). Replacement therapy must achieve a minimal residual IgG concentration of 5 g/L. Antibiotic chemoprophylaxis seems to be necessary in patients with persistent infections despite "optimal" immunoglobulin replacement. Immunizations against capsulated bacteria and influenza are recommended. For LOCID(late-onset combined immunodeficiency) patients defined by the occurrence of an opportunistic infection and/or a profound CD4T lymphopenia, live attenuated vaccines are contraindicated (2)

d. **Chronic granulomatous disease:** All patients should receive cotrimoxazole and Itraconazole prophylaxis. Despite its role in increasing macrophage phagocytosis, Interferon gamma (IFN-γ) is not used as a first-line prophylaxis(10). Usual inactivated vaccines and iImmunizations against *pneumococci, Haemophilus influenzae,* and *influenza* are recommended. Live viral attenuated vaccines (measles, mumps, and rubella [MMR]) can be administered (3). BCG and *salmonella Ty2Ia* vaccines are contraindicated (3).

e. **Severe congenital neutropenias:** Cotrimoxazole is prescribed as a first-line therapy in the absence of severe infection or severe mucosal manifestations (2). G-CSF should be prescribed first for severe infection or extensive mucosal manifestations. It should also be prescribed as second-line treatment if moderate relapsing infections or severe infection occur under antibiotic prophylaxis(2). The systematic prescription of antifungal prophylaxis is not justified. Itraconazole prophylaxis will be discussed in case of persistent profound neutropenia despite G-CSF administration. All routine childhood vaccines can be given. Like patients with chronic granulomatous Disease, they should not be given the live

bacterial vaccines (3). Annual influenza and pneumococcal vaccination are recommended (2).

f. **Asplenia:** Antibiotic prophylaxis with Penicillin V (50 000 IU/kg/day in 2 intakes per day (1 million units twice daily for adults) and vaccines against encapsulated bacteria represent a major arm for the management of these patients (2). Annual influenza vaccination is recommended (9).

III. RECOMMENDATIONS FOR CLOSE CONTACT

Close contacts of patients with compromised immunity should not receive live oral poliovirus vaccine. Particularly important are annual immunizations with inactivated influenza vaccine; scheduled periodic pertussis vaccine (Tdap); pneumococcal vaccine; measles, mumps, and rubella vaccine; and varicella vaccine for older contacts whose routine immunizations might not be up to date.

If a varicella rash develops in a close contact, isolation of the patient is recommended, and varicella zoster immune globulin could be given prophylactically. Treatment of the close contact or the patient, if infected, would consist of intravenous acyclovir or oral valacyclovir (3)

References

1. Mc Custer and warrington. Allergy, Asthma γ Clinical Immunology 2011,7(suppl1) 511.
2. Aguilar C et al. Clinical infectious disease.Advance published September28,2014.
3. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation; Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. J Allergy Clin Immunol 2014; 133:961–6.
4. Diagnostic γ clinical care guidelines for primary immunodeficiency diseases.Immune Deficiency Fondation (www.primaryimmune.org).
5. Quinti I, Soresina A, Guerra A, et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. J Clin Immunol 2011; 31:315–22.
6. Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, Schellenberg R, Warrington R, Easton D, Anderson D, Hume H: The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. Transfus Med Rev 2010, 24(Suppl 1): S28-50.
7. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011; 365:689–98.
8. Van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. PLoS One 2009; 4:e5234.
9. Langley JM, Dodds L, Fell D, Langley GR. Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990–2002. BMC Infect Dis 2010; 10:219.