زراعة نخاع العظم لأمراض نقص المناعة الأولي: الدواعي والنتائج

Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency: indications, epidemiological data regarding outcome

الدكتور رائد الزيود
قسم المناعة والحساسية والمفاصل
وحدة زراعه نخاع العظم لأمراض نقص المناعه الأوليه
مستشفى الملكة رانيا العبدالله للأطفـــال
عمان، الاردن

مقدمه

تعتبر عملية زراعة نخاع العظم أو نقي العظم إحدى طرق العلاج لكثير من الأمراض المستعصية كأمراض قصور النخاع العظمي والسرطان وأمراض نقص المناعة الأولي.

تشكل عملية زراعة النخاع العظمي علاجا جذريا وشافيا للعديد من أمراض نقص المناعة والتي تنتج عن طفرات وراثية تؤدي الى خلل في جهاز المناعة. مرض نقص المناعه الأولي قد يكون شديداً ويؤدي الى الوفاة المبكرة في أول عام من حياة الطفل نتيجة العدوى البكتيرية أو الفيروسية أو الفطرية مثل العوز المناعي المشترك الشديد (SCID) الناجم عن غياب الخلايا اللمفاوية من نوع "بي" (B) و "تي" (T) وأحياناً الخلايا القاتلة الطبيعية.

ما هي عملية زراعة نخاع العظم:

هي عملية نقل خلايا نخاع العظم الجذعية السليمة المكونة للدم من متبرع سليم أو من نفس المريض (الذاتي) في بعض الأمراض عن طريق الوريد لتستبدل الخلايا عند المريض لتقوم بإنتاج خلايا قادرة على القيام بالوظائف الطبيعية. وقد أجريت أول عملية زراعة نخاع عام 1959 ميلادية.

سنتحدث في هذا المقال عن زراعة نخاع العظم من متبرع في علاج أمراض نقص المناعة الأولي وعن نتائج هذا النوع من العلاج على المستويين العالمي والعربي.

خطوات عملية زراعة نخاع العظم:

1. نقص المناعة يستوجب عملية زراعه نخاع عظمي كعلاج مثبت الجدوى علميا، حيث تقسم هذه الأمراض الى نوعين من حيث العلاج بزراعة النخاع العظمي:

♦ **مرض العوز المناعي المشترك الشديد** (severe combined immunodeficiency) المختصر SCID: هذا النوع من نقص المناعة يعتبر حالة طبية طارئة حيث يحتاج الأطفال الذين يعانون من هذا المرض الى عملية زراعة نخاع عظمي بأسرع وقت ممكن لتجنب حدوث المضاعفات الخطيرة التي قد تسبب الوفاة.

♦ **أمراض نقص المناعة الأولي عدا العوز المناعي المشترك الشديد** (none SCID): هناك العديد من الأمراض التي تستدعي زراعة نخاع العظم في مراحل مبكرة من المرض مثل العوز المناعي المشترك والذي يتضمن خللا في وظائف الخلايا اللمفاوية نوع تي أو أمراض بحاجة لزراعة نخاع عظمي في بعض الحالات عند حدوث مضاعفات أو عند فشل العلاج التحفظي للمرض، وهناك قائمه طويلة بمثل هذه الأمراض نذكر على سبيل المثال الداء الحبيبي المزمن (chronic granulomatous disease).

2. **تطابق الأنسجة بين المريض والمتبرع(HLA) :** من الضروري وجود تطابق الأنسجة بين المتبرع والمريض لإنجاح عملية الزراعة والتقليل من حدوث المضاعفات خصوصا داء مهاجمة خلايا المتبرع لجسم المتلقي أو للمضيف (GVHD).

3. **مصادر نخاع العظم:**

♦ المتبرع المتطابق القريب: عادةً ما يكون شقيق أو شقيقه أو أحد الوالدين، ومن النادر وجود متبرع متطابق عدا الأشقاء.

♦ المتبرع المتطابق الغير قريب: هناك سجل عالمي لمتبرعي نخاع العظم حيث يتم البحث عن المتبرعين من قبل مركز زراعة نخاع العظم. ساهم هذا النوع من التبرع بإيجاد فرص أكثر من تطابق المتبرعين في حال تعذر المتبرع القريب.

♦ الحبل السري: يتم تخزين الخلايا الجذعية من الحبل السري بعد الولادة وحفظها في بنوك متخصصة تستخدم كمصدر لزراعة نخاع العظم كون الحبل السري غني بخلايا النخاع الجذعية.

♦ المتبرع النصف متطابق وهو الأب أَوْ الأم في حال تعذر وجود متبرع متطابق من المصادر التي سبق ذكرها ويستخدم هذا النوع لمرضى العوز المناعي المشترك الشديد و بعض الأمراض الأخرى ويحمل نسب نجاح أقل من المتبرع المتطابق ونسب مضاعفات أعلى.

4. **كيفيه الحصول على نخاع العظم من المتبرع:** إما عن طريق سحب نخاع العظم من عظم الورك الخلفي تحت التخدير الكامل للمتبرع وتسحب الكمية حسب وزن المريض أو سحب النخاع الطرفي عن طريق الوريد بعد تحفيز نخاع العظم للمتبرع بإعطاء إبر محفزة لمدة 5 أيام ولكل من هاتين الطريقتين دواعي وحسنات تحددها عوامل عده منها نوع المرض وعمر المريض والمتبرع و تطابق الأنسجة

5. **تحضير المريض:** بعد جاهزية المريض السريرية وخلوه من الإنتانات والعدوى قدر المستطاع، يتم إدخال المريض الى وحدة زراعة نخاع العظم واتخاذ إجراءات العزل اللازمه وتركيب قسطرة وريدية مركزية ومن ثم العلاج التحضيري: ويتكون من أدوية كيماوية ومناعية تعمل على قتل خلايا النخاع المريضة وإيجاد مكان في النخاع للخلايا الجديدة بالاضافة الى تثبيط الجهاز المناعي للتقليل من فرص حدوث داء مهاجمة خلايا المتبرع للمضيف. وتتراوح فتره العلاج من 8 إلى 10 أيام. هناك عدة خطط علاجية تحضيرية متعارف عليها عالميا يتم استخدامها حسب نوع نقص المناعه عند المريض وحالتة السريرية ونسبة التطابق ومصدر النخاع، علما بأنه في معظم حالات العوز المناعي الشديد لا يتم استخدام العلاج التحضيري في حال وجود متبرع متطابق.

6. **مرحله الزراعة:** بعد تجميع خلايا النخاع العظمي من المتبرع بإحدى الطرق المذكورة سابقا، يتم حقنها للمريض عن طريق القسطرة الوريدية ألمركزية لتصل الى نخاع العظم وتقوم بإنتاج خلايا جديده سليمه خلال 14 الى 28 يوم. خلال هذه الفترة يمر المريض بفترة انعدام الخلايا يكون خلالها أكثر عرضة للعدوى وبحاجة لنقل الدم والصفائح. وقد يمر بحالة إعياء شديد ناجمة عن العلاجات الكيماوية.

7. **مرحله ما بعد الزراعة:** تنقسم فتره المتابعة ما بعد الزراعة الى متابعة قصيرة الأمد خلال أول 100 يوم من الزراعة ومتابعة طويلة الأمد قد تمتد الى سنتين يتم متابعة المريض من خلال الفحص السريري والفحوصات المخبرية ومراقبة المضاعفات التي يمكن أن تحدث مثل داء مهاجمة خلايا المتبرع لجسم المضيف بنوعيه الحاد والمزمن (acute and chronic GVHD).

نتائج الخبرة العالمية والعربية في زراعة نخاع العظم لأمراض نقص المناعة الأولي :

1. **مرض العوز المناعي المشترك الشديد (SCID):** منذ إجراء أول عملية زراعة نخاع لهذا المرض عام 1968، حصلت تطورات كثيرة في زراعة نخاع العظم أدت الى تحسن ملموس في النتائج.

الجدول التالي يلخص الأبحاث العالمية المنشورة بخصوص نتائج زراعة النخاع العظمي لمرض العوز المناعي المشترك والشديد في مختلف مراكز الزراعة العالمية والعربية:

تاريخ نشر البحث	المركز	عدد المرضى	سنوات البحث	نوع المتبرع والعدد	نسبة النجاة بشكل عام
2010	المجموعة الأوروبية لزراعة نخاع العظمي ESID/EBMT	699	2005-1968	قريب متطابق متشابه جينيا =135	84%
				قريب متطابق =68	64%
				غير قريب متطابق=81	66%
				قريب غير متطابق=415	54%
2012	السجل الاوروبي لزراعة نخاع العظم EBMTR	249	2005-1995	قريب غير متطابق=175	62%
				حبل سري =47	57%
2012	المركز العالمي للدم وزراعة نخاع العظم CIBMT	201	2003-1980	قريب متطابق=51	93%
				غير قريب متطابق=93	
				قريب غير متطابق =57	
الأبحاث العربية المنشورة بخصوص نتائج زراعة النخاع العظمي لمرض العوز المناعي المشترك					
2014	المركز الوطني المصري للسرطان/ مصر	11	2012-1997	--	62%
2013	مركز الحسين للسرطان/ الأردن	16	2011-2003	قريب غير متطابق = 7	72%
				قريب متطابق =9	
2008	مركز الملك فيصل للأبحاث / السعودية	110	2006-1993	قريب متطابق=99	80%
				حبل سري=7	71%

الجدول التالي يلخص الأبحاث العالمية المنشورة بخصوص نتائج زراعة النخاع العظمي لمرض عدا العوز المناعي المشترك والشديد(none SCID) في مختلف مراكز الزراعة العالمية والعربية:

تاريخ نشر البحث	المركز	عدد المرضى	سنوات البحث	نوع المتبرع والعدد	نسبة النجاة بشكل عام
2003	المجموعة الأوربية لزراعة النخاع العظمي ESID/EBMT	444	1999-1968	قريب متطابق=188	71%
				قريب غير متطابق=176	42%
				غير قريب متطابق=80	59%
2012	المركز العالمي للدواء وزراعة النخاع CIBMT	405	2003-1980	قريب متطابق =137	96%
				قريب غير متطابق=50	
				غير قريب متطابق=218	
بعض الأبحاث العربية المنشورة بخصوص نتائج زراعة النخاع العظمي لمرضى عدا العوز المناعي المشترك					
2008	مركز الملك فيصل للأبحاث /السعودية	83	2006-1993	--	40 إلى 100%
2013	مركز الحسين للسرطان/ الأردن	12	2011-2003	قريب متطابق=9	72%
				حبل سري=3	

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has proven to be the only cure for some primary immune deficiency syndromes (PIDs) like Severe Combined Immunodeficiency (SCID) and is an effective treatment option for many PIDs (non-SCID).

PIDs are genetically heterogeneous group of diseases affecting development and function of immune system which generally leads to early infectious and inflammatory complications and eventually death.

An allogeneic (allo)-HSCT consists of the intravenous infusion of allogeneic hematopoietic cells into the patient to achieve immunological reconstitution. Since the first bone marrow transplant for SCID in 1968, both the number of PID patients and indications for HSCT has widely grown with marked improvement in overall survival. Many factors have contributed in HSCT outcomes improvement over the last 4 decades; early PID recognition and molecular diagnosis, high resolution tissue HLA typing, increased stem cell sources, development of less toxic conditioning regimes, and improvement in pre and post-transplant care.

HSCT outcomes had been described in several muticentric reports; Center for International Bone Marrow Transplant Registry report in 2012 showed overall survival (OS) in SCID HSCT 93%, European Group for Blood and Marrow reported OS in SCID and non- SCID 82% and 71% respectively, and the largest in the Arab countries is a report from King Faisal Specialist Hospital in Saudi Arabia has reported HSCT OS was 74%.

In the light of these reports, HSCT for PIDs now be considered the conventional treatment for SCID and the treatment of choice for many non-SCID PIDs