

# الخيارات العلاجية لعيوب الخلايا البائية

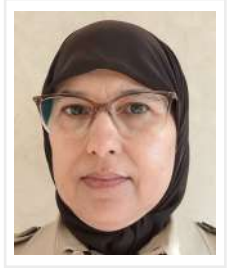
## Therapeutic options for B cell defects

### ملخص

تُعَدُّ أعواز الأجسام المضادة الغالبة (PAD) من أكثر الأخطاء المناعية الخلقية شيوعاً، وتؤدي إلى عداوى متكررة، خاصة في الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي، وقد تترافق مع اختلال في التنظيم المناعي، أمراض مناعة ذاتية، أو تكاثر لمفاوي. يشمل التدبير العلاجي الفعال تعويض الغلوبولينات المناعية، إما عبر الوريد (IVIG) أو تحت الجلد (SCIG)، بهدف تصحيح مستوى الأجسام المضادة وتقليل تكرار العداوى. كما يُمكن اللجوء إلى العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية في حال استمرار العداوى. وتُعالج المظاهر غير العدوائية، مثل قلة الكريات المناعية وداء الرئة الخلالي للمفاوي الحبيبي (GLILD)، حسب كل حالة على حدة. ويُبرز هذا التدبير أهمية التشخيص المبكر والرعاية المتخصصة لتحسين نتائج المرضى وجودة حياتهم على المدى الطويل.

### Abstract

Predominantly antibody deficiencies (PAD) are the most prevalent inborn errors of immunity, leading to recurrent infections, particularly of the respiratory and gastrointestinal tracts, as well as immune dysregulation, autoimmunity, and lymphoproliferation. Effective management involves immunoglobulin replacement therapy, administered intravenously (IVIG) or subcutaneously (SCIG), to restore antibody levels and reduce infection frequency. Antibiotic prophylaxis may be employed for persistent infections. Non-infectious complications, such as cytopenias and granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD), require individualized treatment strategies. Early diagnosis and comprehensive care in specialized centers are crucial to improving patient outcomes and quality of life.



فاطمة أيلال

مختبر علم المناعة السريرية،  
العدوى وأمراض المناعة  
الذاتية، كلية الطب  
والصيدلة بالدار البيضاء،  
جامعة الحسن الثاني، الدار  
البيضاء، المغرب.

قسم الأمراض المعدية  
والمناعة السريرية للأطفال،  
مستشفى الأم والطفل عبد  
الرحيم الهاروشي، المركز  
الاستشفائي الجامعي ابن  
رشد، الدار البيضاء، المغرب.

يستدعيه، عنصراً أساسياً في تدبير العداوى الحادة.

وخطيرة أو حتى قاتلة.

### مقدمة

#### العلاج الوقائي:

في حال استمرار القابلية للإصابة بالعدوى الجرثومية، رغم ضبط المستوى الأدنى للغلوبولين المناعي IgG (IgG trough level)، يمكن التفكير في إعطاء علاج وقائي بالمضادات الحيوية مثل Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP/SMX)، مع إعادة تقييم الحالة المناعية، والبحث عن التهاب الجيوب المزمن أو توسع القصبات. يجب تدبير توسع القصبات العرضي عبر العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية مثل Azithromycin، بالإضافة إلى العلاج الطبيعي (physiotherapy) بالصدر.

#### التدبير العام لأعواز الأجسام المضادة

#### علاج العداوى الحادة:

يُوصى ببذل كل الجهود الممكنة للحصول على تشخيص ميكروبيولوجي، إلا أن بدء العلاج التبخري (empirical) لا ينبغي تأجيله. في حالات العدوى الحادة، يُوصى بإجراء اختبارات ميكروبيولوجية مباشرة، نظراً لصعوبة تفسير الاختبارات المصلية أثناء العلاج التعويضي بالغلوبولين المناعي وفي ظل غياب الاستجابة الكلاسيكية للأجسام المضادة. ويُعتبر تعويض الغلوبولينات المناعية، عند وجود ما

تُعَدُّ أعواز الأجسام المضادة الغالبة (Predominantly Antibody Deficiencies) PAD المجموعة الأكبر ضمن المجموعات العشر للأخطاء المناعية الخلقية (Inborn Errors of Immunity - IEs). ويُظهر المرضى عداوى تصيب أساساً الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي، وقد تترافق أحياناً مع اختلال التنظيم المناعي، أمراض المناعة الذاتية، التكاثر للمفاوي أو الأمراض الحبيبية. يشمل التدبير العلاجي تعويض الغلوبولين المناعي (IgG-replacement)، إلى جانب المتابعة الدقيقة والتدبير المناسب للمظاهر غير العدوائية. وفي حال عدم التشخيص والعلاج، فإن هذه الأعواز غالباً ما تكون مزمنة

## العلاج التعويضي بالغلوبيولين المناعي في أعواز الأجسام المضادة

### دواعي وصف الغلوبيولين المناعي :

• أعواز الأجسام المضادة التي أثبت العلاج التعويضي بالغلوبيولين المناعي فعاليته فيها: فقد غاما غلوبولين الدم (agammaglobulinemia) مع تركيز IgG أقل من 2 غ/ل ( $< 2 \text{ g/L}$ ) وغياب الخلايا البائية ( $< 2\% \text{ B cells}$ )، وكذلك نقص غاما غلوبولين الدم (hypogammaglobulinemia) المترافق مع استجابة ضعيفة للقاحات (مثل متلازمات Hyper-IgM وضعف المناعة الشائع المتغير CVID).

• أعواز الأجسام المضادة التي يُحتمل أن تستفيد من العلاج التعويضي: نقص غاما غلوبولين الدم (hypogammaglobulinemia) مع استجابة طبيعية للقاحات ولكن مع قابلية مرتفعة للعدوى وعوز الأجسام المضادة النوعي (Specific Antibody Deficiency - SAD). يُوصى باستخدام المضادات الحيوية الوقائية كخيار أولي في أعواز الأجسام المضادة النوعية SAD، ويُوصى بالعلاج التعويضي بالغلوبيولين المناعي لدى المرضى الذين يُعانون من عدوى متكررة و/أو شديدة، دون تحسّن سريري عند استخدام المضادات الحيوية، أو عند وجود استجابة ضعيفة جدًا للقاحات. وقد يشير عوز الأجسام المضادة النوعي إلى وجود شكل شديد من IEI، ما يستوجب إعادة تقييم الجهاز المناعي.

• أعواز الأجسام المضادة التي قد تستفيد من العلاج التعويضي: العوز المعزول في الغلوبولينات المناعية من الفئة الفرعية IgG1-3، أو العوز المشترك في كل من IgA و IgG، بالإضافة إلى النقص المؤقت في غاما غلوبولين الدم عند الرضع (Transient hypogammaglobulinemia of infancy).

• أعواز الأجسام المضادة التي يُستبعد استفادتها من العلاج التعويضي: عوز IgA الانتقائي، عوز IgM الانتقائي، وعوز IgG4 النوعي.

التدبير العملي للعلاج التعويضي بالغلوبيولين المناعي:

• التسريب الوريدي للغلوبيولين المناعي (IVIG): ينبغي أن يُفصل العلاج لكل مريض بشكل فردي لضمان الرعاية المثلى. يُعطى الغلوبيولين المناعي الوريدي (IVIG) عادةً كل 3 إلى 4 أسابيع بجرعة

تتراوح بين 0.4 و 0.6 غرام لكل كيلوغرام (0.4-0.6 g/kg)، ويمكن في بداية العلاج إعطاء جرعة تمهيدية بجرعة 1 غ/كلغ إذا كان تركيز IgG في مصل المريض قريبًا من الصفر. الحد الأدنى المرغوب فيه لتركيز IgG هو 5 غ/لتر، ثم تُعدّل الجرعة حسب المعطيات السريرية. المرضى الذين يُعانون من توسع القصبات أو أمراض الجهاز الهضمي قد يحتاجون إلى جرعات أعلى (تركيز IgG أعلى من 8 غ/ل). تعد الآثار الجانبية الجهازية الخفيفة شائعة وتُصيب نحو 5 إلى 25% من المرضى، وتشمل: الصداع، التعب، الشعور بالضيق، ألم العضلات والمفاصل، والحمى منخفضة الدرجة. وغالبًا ما تكون هذه الأعراض عابرة وتحدث عند سرعة التسريب العالية.

• الحقن تحت الجلدي للغلوبيولين المناعي (SCIG): يؤدي إعطاء IVIG إلى ذروة عالية ثم انخفاض ملحوظ في تركيز IgG، بينما يتميز الغلوبيولين المناعي تحت الجلدي (SCIG) بثبات أكبر في نسبة IgG. لا يتطلب SCIG ولوجًا وريديًا، وله معدل منخفض جدًا من الآثار الجانبية الجهازية. يمكن إعطاؤه بمضخة مبرمجة أو عبر تسريب سريع، بمعدل مرة إلى مرتين أسبوعيًا.

### تدبير وعلاج المظاهر غير العدوائية

يطوّر حوالي 20% إلى 30% من مرضى CVID مظاهر سريرية غير عدوائية، وتُعد قِلّة الكريات المناعية (immune cytopenia) الشكل الأكثر شيوعًا. العلاج الأولي هو الكورتيكوستيرويدات، ويمكن استخدام جرعات عالية من الغلوبولينات المناعية في الحالات الشديدة. يُوصى باستخدام Rituximab كعلاج من الدرجة الثانية في هذا السياق.

يُعد توسع القصبات وداء الرئة الخلالي اللمفاوي الحبيبي (GLILD) من أبرز المظاهر الرئوية. يهدف تدبير توسع القصبات إلى الوقاية من التفاقم الحاد والحفاظ على وظيفة الرئة. يُوصى بإجراء تحاليل بلغم ميكروبيولوجية كل 3 إلى 6 أشهر لاكتشاف الاستعمار المبكر بالزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* أو المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين MRSA، ولتوجيه القرار الأولي للعلاج التجريبي في العدوى الحادة. تكون مدة العلاج بالمضاد الحيوي 14 يومًا. ويُعد التخلص المبكر من *Pseudomonas* هدفًا مهمًا، ويشمل علاجًا استنشاقيًا وتدريبًا تنفسيًا. يُوصى باستخدام Azithromycin (250-500 mg)

ثلاث مرات أسبوعيًا) للمرضى الذين يُعانون من أكثر من 3 تفاقمات سنويًا، وذلك من أجل الوقاية وتقليل عدد وشدة النوبات.

أما في حالات GLILD، فلا ينبغي التفكير في العلاج إلا عند وجود أعراض سريرية، أو انخفاض في وظيفة الرئة، أو تقدم في التصوير الشعاعي. وتعتبر الكورتيكوستيرويدات الخط العلاجي الأول، فيما تم تسجيل استجابة جيدة للعلاج المشترك الموجه للخلايا البائية (Rituximab) والخلايا التائية (Azathioprine أو MMF) كخط علاج ثانٍ. يُفيد الحفاظ على مستويات مرتفعة من IgG في تحسين نتائج المرضى المصابين بـ CVID و GLILD.

تُعدّ التجليات الهضمية، مثل التهاب المعدة المناعي الذاتي، الداء البطني، الإسهال المزمن، وفطر التنسج اللمفاوي العقدي، شائعة في CVID. يُوصى بمتابعة جميع هذه المظاهر المزمنة بفحص الموجات فوق الصوتية للبطن عند التشخيص، مع متابعة سنوية، بالإضافة إلى تنظير المريء والمعدة والاثناعشري (esophagogastroduodenoscopy).

### الاستنتاج

يُبرز تدبير أعواز الأجسام المضادة الدور الأساسي للمراكز المتخصصة، والحاجة إلى أبحاث متعددة الجنسيات لتوفير إمكانيات علاجية جديدة لهذا المرض، ما من شأنه إنقاذ حياة المرضى وتحسين المآل والنتائج طويلة الأمد.

### المراجع

1. Leif Hanitsch. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. Eur. J. Immunol. 2020. 00: 1-15
2. Yazdani R. CVID: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical manifestations, Diagnosis, and Management. J Invest Allergol Clin Immunol 2020
3. Miloto, C. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. J. Allergy Clin. Immunol. 2019.
4. Pathria, M, Management of granulomatouslymphocyticinterstitial lung disease in a patient with commonvariable immune deficiency.BMJ Case Rep. 2016.
5. Elena E. Diagnosis and management of Specific Antibody Deficiency. Immunol Allergy Clin N Am 40 (2020).