

הגישה לבירור בחולה עם חשד לחסר חיסוני

תקציר:

מערכת החיסון בגוף האדם (המאכסן, Host) מגינה עליו מפני מזהמים שונים, תהליכים אוטואימוניים וממאירים. כל פגיעה במערכת זו מובילה לחסר חיסוני ראשוני או משני, העלולה להביא בתורה לשכיחות מוגברת של מחלות זיהומיות, אוטואימוניות וממאירות. רופאים רבים בקהילה ובבתי החולים, המטפלים בילדים ומבוגרים הלוקים בזיהומים נשנים, מתלבטים לגבי הגישה הנכונה לבירור וטיפול בחולים אלו. כיום, ההבנה הבסיסית והקלינית בתחום החסר החיסוני רחבה מאוד, והיישום של כלים אבחוניים וגנטיים מתקדמים מאפשר אבחון מדויק והתאמת טיפול סגולי. מחלות החסר החיסוני הראשוני נחשבו נדירות. אולם בשונה מהדעה שרווחה, הסתבר בעשורים האחרונים כי הן שכיחות יותר מהצפוי ועשויות להופיע בכל גיל. סקירה זו נועדה לסכם היבטים חשובים ועדכונים בנושא מחלות חסר חיסוני, וכן להציג את הכלים המתאימים, לרופא הקהילה, לרופא הראשוני ולרופא המומחה באימונולוגיה קלינית, לאיתור חולה החשוד כלוקה בחסר חיסוני ואבחון. בסקירה זו נתמקד בעיקר במגוון מצבי חסר חיסוני הראשוניים, כולל אלו המסתמנים בגיל המבוגר, "דגלים אדומים" המחשידים לחסר חיסוני ראשוני, הבירור הבסיסי הנדרש במצב חסר חיסוני ראשוני, וסקר ילודים לחסר חיסוני של התא, הנחשב כחסר החמור ביותר ("ילדי הבעה"). סימני האזהרה העיקריים שעל הרופא המטפל להכיר כוללים זיהומים נשנים, זיהומים פולשניים, זיהומים עם מזהמים לא טיפוסיים או עם מהלך לא אופייני, תגובה חלקית לטיפול אנטיביוטי וטיפול אנטיביוטי תכוף, אי עלייה במשקל, פטרת, שלשול כרוני או תיפרחת (Rash) לא מוסברת ואנמזה משפחתית.

אורי טוקר^{1,4}
ננסי אגמון-לוי^{2,4}
רז סומך^{3,4}

¹השירות לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, האגף לרפואת ילדים, מרכז הרפואי שערי צדק, הפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית, ירושלים
²מרכז זבלודוביץ למחלות אוטואימוניות, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
³מחלקת ילדים א', השירות לאימונולוגיה, בית חולים אדמונד ולילי ספרא, מרכז רפואי שיבא תל השומר, מרכז Jeffrey Modell Foundation למצוינות קלינית ומחקרית בתחום חסר חיסוני, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
⁴האיגוד הישראלי לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, החוג למחלות חסר חיסוני ראשוניות

ר' במת מערכת של דפנה מרום ושי אשכנזי בעמוד 167.

מילות מפתח:
KEY WORDS

חסר חיסוני ראשוני; חסר חיסוני משני; סימני אזהרה; סקר ילודים לחסר חיסוני; לימפוציטים; ניטרופילים; זיהומים נשנים.
Primary immunodeficiency; Secondary immunodeficiency; Warning signs; Neonatal screening program; Recurrent infections; Lymphocytes; Neutrophils

הקדמה

מערכת החיסון בגופנו מורכבת משלושה קווי הגנה עיקריים העובדים בשיתוף פעולה מורכב ביניהם. קו ההגנה הראשון כולל מנגנונים אנטומיים ופיזיולוגיים, כגון עור ורידות. קו ההגנה השני כולל את מערכת החיסון הראשונית (Innate immunity), וזו האחרונה מורכבת מתאים כגון מקרופאגים, מונוציטים, ניטרופילים וחלבונים שונים. קו ההגנה השלישי הוא מערכת החיסון הנרכשת (Adaptive immunity), אשר תפקידה לספק הגנה ספציפית, טובה יותר וזיכרון חיסוני למשך שנים, כנגד תהליכים שונים המגרים את מערכת החיסון. מערכת זו ערוכה ומותאמת לעבור שינויים על מנת להגביר את יעילותה. באופן כללי, מערכת החיסון בגוף האדם מגינה עליו מפני מזהמים שונים, תהליכים אוטואימוניים וממאירים, ולכן כל פגיעה בה עלולה לגרום לשכיחות מוגברת של מחלות זיהומיות, מחלות אוטואימוניות ומחלות ממאירות [1,2].

החסרים במערכת החיסון מסווגים כדלקמן (1) חסרים ראשוניים (Primary immunodeficiencies) – כאלו המועברים לרוב בתאחיזה גנטית. במחלות אלו נפגעים אחד או יותר ממרכיבי מערכת החיסון; (2) חסרים נרכשים (Secondary or acquired immunodeficiencies) – כאלו שהם משניים למצבים רפואיים אחרים שבהם מתרחשת פגיעה נוספת במערכת החיסון. המרכיב הקליני המרכזי ברוב המצבים של חסר חיסוני הוא נטייה לזיהומים נשנים, בתדירות גבוהה עם מהלך מורכב, במיקום שאינו טיפוסי ובעירוב של מזהמים לא שכיחים או מזדמנים (אופורטוניסטים). בנוסף לאלו, שכיחה בחולים אלה תחלואה אוטואימונית ומחלות ממאירות, שהן לעיתים הביטוי הקליני המוביל לבירור ולקביעת אבחנה.

מחלות אלו אינן ייחודיות לגיל הילדות. כיום, שיעור גובר והולך

של מבוגרים מאובחנים לראשונה עם חסר חיסוני ראשוני. הסיבות לפרוץ המחלה בגיל מבוגר קשורות לביטוי המחלה שבאופן טיפוסי מתרחש בגיל המבוגר (בעיקר הפרעה בכמות האימונוגלובולנים ו/או בתפקודם). כמו כן, שיעור גובר והולך של חולים שאובחנו בגיל צעיר וטופלו כראוי שורדים בגיל המבוגר. ולבסוף, קיימות הסתמנויות של מחלות החסר חיסוני הראשוני שהביטוי הקליני שלהן קל ומאובחן רק בגיל מבוגר [3].

הגישה לבירור מצבים נרכשים של חסר חיסוני

חסר חיסוני שניוני הנגרם בשל מחלות שונות ו/או טיפולים בתרופות, עלול להופיע בכל גיל אך שכיח יותר בחולים מבוגרים (טבלה 1). אנמזה רפואית מדוקדקת ובדיקה גופנית קפדנית עשויות לשלול את מרבית המצבים הללו. לעיתים יש להוסיף לבירור בדיקות דם כלליות, תוך יישום מושכל של אמצעי עזר ודימות, כדי להשלים את הערכת התפקוד של מערכת החיסון. הרופא הראשוני יכול לבצע על פי האנמזה הרפואית בירור בסיסי הכולל: (1) ספירת דם + ספירה מבדלת, משטח דם בשאלה סגולית של נוכחות גופיפי Howell Jolly (נוכחותם עלולה להחשיד לפגם בתפקוד הטחול); (2) רמת אלבומין בדם וחלבון כללי בשתן, על מנת לשלול מצבי איבוד מרכיבי מערכת החיסון במערכת העיכול או השתן; (3) בדיקת מדדי דלקת כלליים (שקיעת דם C-reactive protein); (4) סרולוגיה נגיפית כולל Human immunodeficiency virus (HIV) אם עולה חשד למחלה זו; (5) בהמשך, ניתן לבצע לפי הצורך בדיקות דימות, תרבויות, מבחן זיעה ואקו לב. אם הבירור הראשוני מעלה חשד סביר משמעותי, נחוצה לרוב הערכה אימונולוגית מקיפה יותר.

כלל אירופאי שפורסם לאחרונה, נמצא כי השכיחות הכללית של מחלות חסר חיסוני ראשוני נעה בין 1–5 לכל 100,000 אנשים [6]. בנוסף, נמצאה עלייה בשיעור האבחון של מחלות חסר חיסוני במבוגרים צעירים (מעל 16 שנים) – עובדה המדגישה את

■ **סימני אזהרה לנוכחות מחלות חסר חיסוני מעלים את המודעות לאיתור מחלות אלו. הכרת סימני האזהרה מאפשרת אבחון מוקדם של מצבי חסר חיסוני ראשוני ומשני העשויים להופיע בכל גיל. טיפול נכון משנה באחת את חייו של החולה.**

■ **אנמנזה רפואית מכוונת ובדיקה גופנית מתאימה הן היסוד החשוב ביותר לבירור מחלות חסר חיסוני ראשוני, יחד עם אנמנזה משפחתית של נוכחות מחלות חסר חיסוני. נישואי קרובים מהווים בסיס לחשד לחסר חיסוני, מאחר שלעיתים קרובות בסיסן של מחלות אלו גנטי. בנוסף, חשוב לכלול באנמנזה את גיל פרוץ המחלה, חומרתה ומשך הזיהום, אברי המטרה המעורבים, וסוג המזהמים המעורבים המכוונים למסלול הפגוע במערכת החיסון. מצבים אוטואימוניים וממאירות מופיעים אף הם כחלק ממחלות החסר חיסוני הראשוני.**

■ **על הבירור של מצבי חסר חיסוני להתחיל בשלילת גורמים משניים, להמשיך באופן מושכל על ידי הרופא הראשוני ובהמשך על ידי המומחה באימונולוגיה קלינית, באופן מכוון למרכיב במערכת החיסון החשוד כפגוע.**

חשיבות המודעות לתחלואה זו בקבוצת הגיל המבוגר. גם כיום, למרות קיצור משמעותי של פרק הזמן לאבחון החסר החיסוני, הזמן הממוצע במדינות מפותחות לאיתור וזיהוי חסר חיסוני ראשוני (למעט חסרים קשים כגון: Severe SCID – combined immunodeficiency עומד על מספר שנים [9,10]). מכאן, שהכרת סימני האזהרה לנוכחות חסר חיסוני וחשד הראשוני עדיין מהווים את הבסיס ליכולת האיתור המוקדם של החולים.

בעבר, נהגו לסווג את מצבי חסר החיסוני הראשוני לחמש קבוצות עיקריות לפי הזרוע המרכזית במערכת החיסון הפגועה [11]. הפרעה בזרוע ההומורלית – לימפוציטים מסוג B (קבוצה זו מהווה כ-65% מכלל החולים בחסר חיסוני ראשוני), הפרעה בזרוע של התא – לימפוציטים מסוג T (המהווה כ-5%), הפרעה משולבת של לימפוציטים מסוג T ו-B (המהווה כ-15%), הפרעה בתפקוד תאים פגוציטים וגרנולוציטים (המהווה כ-10%), הפרעה במערכת המשלים (המהווה כ-5%). אולם ככל שגדלה הבנתנו את הפתופיזיולוגיה העומדת בבסיס מחלות אלו, יש בידינו כלים רבים יותר לסווג אותן באופן מדויק יותר, וכך לתרום לשיפור יכולת האבחון והטיפול בחולים [11]. הסיווג הנהוג כיום למחלות החסר החיסוני הראשוני כולל שימונה קבוצות עיקריות, בהתאם למרכיב העיקרי הפגוע

במערכת החיסון (טבלה 3) [12,13]. בשנים הבאות, סיווג המחלות יתבסס יותר ויותר על יכולות המיפוי הגנטי ובכך שיפור ביכולת האבחון והטיפול [14]. בירור זה כולל ביצוע בדיקות גנטיות לאיתור גנים מוכרים, שהפרעה בהם עשויה להסביר את מצב החולה [15].

הבירור הבסיסי הנדרש במצבים של חשד לחסר חיסוני ראשוני

אנמנזה רפואית מכוונת ובדיקה גופנית מהווים את היסוד החשוב ביותר לבירור חסר חיסוני ראשוני [16,17]. החשיבה הקלינית מכוונת על פי ההסתמנות הקלינית בכל גיל, האבחנה המבדלת, חומרת המחלה ומשך הזיהום. תיעוד סוג הפתוגן באברי המטרה המעורבים והפתוגנים המעורבים, עשוי לכוון למסלול המופרע במערכת החיסון, ולקבוע האם זהו זיהום נשנה באיבר אחד,

טבלה 1:

דוגמאות למצבי חסר חיסוני משני או נרכש שאינן מוגדרות כחסר חיסוני ראשוני.

1	זיהומים כרוניים כולל HIV
2	מחלות כרוניות, בעיקר מחלות אוטואימוניות
3	ממאירויות
4	טיפול מדכא חיסון: סטרואידים, כימותרפיה
5	פגמים בחילוף החומרים: סוכרת, אי ספיקת כבד (צמקת הכבד) או אי ספיקת כליה (דיאליזה)
6	איבוד משני של מרכיבי מערכת החיסון: • מערכת העיכול - שלשולים ותת ספיגה • מערכת השתן - תסמונת נפרוטית
7	פגיעה בשלמות העור - כוויות, דרמטיטיס אטופית
8	מחלות דרכי הנשימה - לייפת כיסטית (Cystic fibrosis), הפרעה בתפקודי הריסנים (סיליה), שיאופים, גנחת הסימפונות, רפלקס קיבהזשט
9	חסר או תפקוד לקוי של הטחול
10	שונות: פגות, הזדקנות, תת תזונה, מומי לב, הימצאות צנטריים או גופים זרים

"דגלים אדומים" המחשידים לחסר חיסוני ראשוני

תחלואה זיהומית שכיחה ביותר בקרב ילדים בריאים, גם ללא חסר חיסוני מובהק. בילדים, עלולים להתרחש יותר מעשרה זיהומים נשימתיים נגיפיים בשנה [4] היכולים להימשך אף שמונה ימים ויותר. בניסיון להציע דרך להבדיל בין ההסתמנות קלינית של חסר חיסוני ראשוני לבין ההסתמנות קלינית שאינה חורגת מתפקוד תקין של מערכת החיסון, הוצעו מספר סימני אזהרה אשר נוכחותם מחייבת הערכה מקיפה של תפקוד מערכת החיסון [6,5]. סימני אזהרה אלו בילדים ובמבוגרים מעלים את המודעות לאיתור חסר חיסוני, הן בקרב ההורים והן בקרב הרופאים הראשוניים (טבלה 2). לאחרונה פורסמו סימני אזהרה נוספים המיועדים בעיקר לרופאים המומחים בתחומים השונים: רופאי עור, מומחים למחלות זיהומיות, ריאה, המטולוגיה וגסטרואנטרולוגיה [7,8]. בבואו להעריך את החולה, על הרופא המטפל להתייחס לגיל החולה, גיל הופעת התסמינים, מיקום הזיהומים ותדירותם. כמו כן, חשוב להכיר את המזהמים המעורבים והקשר שלהם לפגם הסגולי במערכת החיסון. יש לברר ולתעד האם הזיהומים היו פולשניים, איזה סוג טיפול אנטיביוטי ניתן ומה הייתה התגובה לטיפול. ההבנה שחסר חיסוני עשוי לגרום לתסמינים נוספים מלבד זיהומים, כולל תופעות אוטואימוניות, חוסר שגשוג, ממאירות בגיל צעיר, מחלה דלקתית של המעי ועוד, מצריכה ערנות רבה למצב חסר חיסוני גם בהיעדר זיהומים נשנים. מאחר שבסיסן של מחלות אלה גנטי (בחלקן הגדול אף ניתן לבצע אבחון גנטי), הרי שלאנמנזה משפחתית של חסר חיסוני או עדות לנישואי קרובים, יש ערך רב בהעלאת החשד לחסר חיסוני ראשוני.

מצבי חסר חיסוני ראשוניים

הפרעה ראשונית במערכת החיסון כוללת קבוצה של כ-300 מחלות שונות הפוגעות בהתפתחות ו/או בתפקוד תקין של מערכת החיסון. ברוב החולים אלו הן מחלות עם הורשה מנדליאנית פשוטה (רצסיבית, שולטנית או מעוברת בתאחיזה לכרומוזום ה-X). אולם בחלק מהמחלות ההורשה מורכבת-פוליגנית. בסקר

אימונוגלובולינים כללית, תוך התאמת התשובות לנורמות המקובלות לגיל החולה. אימונואלקטורופורזיס היא בדיקה חצי כמותית ואין לה ערך של ממש בבירור הפרעה הומואלית. בדיקת תת קבוצות של IGG חיונית לעיתים בזיהוי חסרים של IGG2 ו-IGG4, בעיקר בהקשר של זיהומים נשנים הנגרמים על ידי חיידק הפנימוקוק. הערכה מלאה של תפקוד הזרוע ההומורלית מתבצעת על ידי בדיקת נוכחות נוגדנים סגוליים לחיסוני עבר. ניתן לבדוק תגובה חיסונית (מסוג Igg) לחיסוני עבר בעלי מרכיב אנטיגני חלבוני (כגון כנגד טוקסואיד הטטנוס) או למרכיב סוכרי (החיסון הלא-מוצמד לפנימוקוק). אם התגובה לחיסון אינה ברורה או שמועד החיסון לא ידוע, וייתכן שחלף זמן רב, כך שיש ירידה פיזיולוגית ברמה החיסונית, נדרש לעיתים ביצוע חיסון נוסף. נדרשת גם הערכת יכולת התגובה של מערכת החיסון לתגר זה כעבור 4-6 שבועות, על ידי בדיקת נוגדנים סגוליים לחיסון שניתן. המשך הבירור כולל תת אוכלוסיות של לימפוציטים (Lymphocyte immunophenotyping) ובאופן סגולי - הסתכלות על מספר לימפוציטים מסוג B (תאים המבטאים את הסמנים CD19 ו-CD20).

סביב גיל שנה, ניתן להבחין בילדים שבמסגרת הבירור של מחלות זיהומיות נשנות אותרו עם רמות נמוכות של אימונוגלובולינים. אם ילדים אלה אינם מפתחים זיהומים משמעותיים ומסוגלים לייצר נוגדנים סגוליים כנגד חיסונים, לרוב המצב טב וחולף (Transient hypogammaglobulinemia of infancy), המחייב מעקב בלבד. כיום, הידע הרב שנצבר על מחלת Common variable immunodeficiency (CVID), שהיא מחלת החסר החיסוני הראשוני הנפוצה ביותר (מלבד חסר סגולי של Igg), מאפשר בירור מעמיק הכולל כימות פנוטיפי סגולי של תאי B לתתי הסוגים השונים. אפיון זה מאפשר לסווג את החולים על פי הסיכון ליצירת גריגורומות (גרנולומות) או הגדלת איברי הלימפה ועוד. כמו כן, בחלק קטן מחולים אלו ניתן כיום לאתר את הפגם הגנטי הסגולי.

הפרעה בלימפוציטים מסוג T

הפרעה של התא מוערכת על פי ספירת התאים, תפקוד תאי T בתגובה לגירויים שונים, אפיון מבני ואיכות של הקולטן שעל תאי T ו"איכות הבשלת" תא T בהרת (Thymus) ומוטציות גנטיות סגוליות. הבירור הראשוני כולל ספירת דם עם דגש על מספר הלימפוציטים. באופן כללי, מספר לימפוציטים הנמוך מ-1,500/mm³ במבוגר או mm³/2,500 בילד נחשב לא תקין. בהמשך, יש לבצע בדיקה סגולית לתת אוכלוסיות של לימפוציטים, עם שימת דגש על מספר לימפוציטים מסוג T המבטאים את הסמן CD3 (כולל חלוקה ל-CD4 ו-CD8), ולימפוציטים מסוג B ו-NAK. יש להתאים את התשובות לנורמות המקובלות לגיל החולה.

בדיקות תפקודיות ללימפוציטים מסוג T כוללות הערכת התגובה של התא לגירוי חיצוני. בדיקות אלו כוללות תבחין בעור לקנדידה (בגיל המתאים), המלמדת על יכולת גיוס הלימפוציטים מסוג T למקום ההזרקה כעבור 48 שעות (Delayed type hypersensitivity reaction), או בדיקת שגשוג לימפוציטים (In vitro) לחלוקת תאים לאחר גירוי מטוגני או אנטיגני, אשר מתבצעת באמצעות הטמעה של טימידין מסומן לתאי T החדשים בזמן חלוקתם. ניתן לבצע בנוסף בדיקות מתקדמות יותר, כגון תגובת חלוקה לתאים אלוגנאים (mixed lymphocyte reaction), הערכת יכולת ההרג של תאים לימפוציטים (מבוצע בעיקר בתאי NAK), הערכת הכמות והיצור של ציטוקינים שונים לאחר מתן גירוי מתאים, בדיקות אנזימים בשאלה של חסר adenosine deaminase deficiency (ADA) ו-Purine nucleoside phosphorylase deficiency (PNP).

טבלה 2 א'

עשרה סימני אזהרה שנוכחותם (אחד או יותר) מעלה את החשד לחסר חיסוני ראשוני בילדים

1	4 או יותר דלקות אוזניים בשנה
2	2 אירועים של דלקת גתות האף (סינוסיטיס) בשנה (ולא נוכחות אלרגיה)
3	2 דלקות ריאה בשנה
4	2 אירועים של זיהומים כלליים כולל אלח דם
5	2 חודשים של טיפול אנטיביוטי פומי ללא הטבה או צורך בטיפול לתוך הווריד כדי להתגבר על הזיהום
6	זיהומי עור עמוקים נשנים או מורסות באתרים שונים בגוף
7	פסרת כרונית בעור או ריריות (מעל גיל שנה) או זיהומים נגיפיים נשנים משמעותיים
8	זיהומים עם פתוגנים לא שגרתיים (מזדמנים/אטיפיים או מחלה לאחר חיסון חי מוחלש)
9	חוסר שגשוג או שלשול כרוני או אקזמה כרונית, שאינם משתפרים וללא הסבר אחר
10	אנמזה משפחתית של חסר חיסוני או תסמינים הקשורים לחסר חיסוני

טבלה 2 ב'

עשרה סימני אזהרה אשר נוכחותם (אחד או יותר) מעלה עם חשד לחסר חיסוני ראשוני במבוגרים

1	2 או יותר דלקות אוזניים בשנה
2	2 אירועים של דלקת גתות האף (סינוסיטיס) בשנה (ולא נוכחות אלרגיה)
3	דלקת ריאה אחת בשנה הנשנית יותר משנה אחת
4	שלשול כרוני עם איבוד משקל
5	זיהומים נגיפיים נשנים (שפעת, שלבקה, קונדילומות ויבלות)
6	זיהומים נשנים המחייבים טיפול אנטיביוטי לתוך הווריד כדי להתגבר על הזיהום
7	זיהומי עור עמוקים נשנים או מורסות באתרים שונים בגוף
8	פסרת כרונית בעור או ריריות
9	זיהומים עם פתוגנים לא שגרתיים (מזדמנים/אטיפיים או מחלה לאחר חיסון חי מוחלש)
10	אנמזה משפחתית של חסר חיסוני או תסמינים הקשורים לחסר חיסוני

במספר איברים או זיהום מערכת.

בנוסף, קיימים תסמינים קליניים רבים בהם בנוסף לפנוטיפ אופייני ולפגמים במערכות גוף נוספות, וקיים חסר חיסוני נלווה. נקודות חשובות נוספות להערכה: גדילה והתפתחות, תגובה למתן חיסונים בעבר ובמיוחד אם אלו היו חיסונים חיים, אנמזה משפחתית של חסר חיסוני ו/או נישואי קרובים, וכן שלילת מצבים הגורמים לחסר חיסוני משני. מצבים אוטואימוניים ומחלות ממאירות מופיעים גם כחלק ממחלות החסר חיסוני הראשוני. הבירור במעבדה לחסר חיסוני מבוצע באופן מושכל ומדורג, בהתאם לחשד הקליני ועל פי הפגם המשוער בזרוע אחת או יותר של מערכת החיסון. בתרשים 1 א' מסוכם הבירור הראשוני המומלץ לביצוע על ידי הרופא הראשוני כאשר מתעורר חשד לחסר חיסוני. בתרשים 1 ב' מסוכמת גישת המעבדה הבסיסית לבירור חסר חיסוני ראשוני המבוצע על ידי רופאים המומחים באימונולוגיה קלינית.

הפרעה בלימפוציטים מסוג B אימונוגלובולינים (הפרעה הומואלית)

מוערכת על פי רמת אימונוגלובולינים, רמת תאי B ותת קבוצות של תאים אלו, ויכולת ייצור נוגדנים לאחר גירוי על ידי תגרים שונים (בעיקר אחרי חיסונים). הבירור הראשוני כולל רמת

טבלה 3:

מחלות חסר חיסוני ראשוניות מייצגות על פי הסיווג לשמונה הקבוצות השונות

מחלות (משולבות) המערבות הפרעה בלימפוציטים מסוג זר

Severe combined immunodeficiency (SCID) (מוטציות/שונות CD40 ligand deficiency (hyper IgM Syndrome), MHC class I or II deficiency, XLP (susceptibility to EBV infections)

פגמים משולבים המתבטאים בתסמינים מוגדרים המערבים את מערכת החיסון

Wiskott- Aldrich syndrome (WAS); Ataxia-telangiectasia; Immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies (ICF); Nijmegen breakage syndrome; Bloom syndrome; DiGeorge anomaly; CHARGE syndrome; Cartilage hair hypoplasia; Hyper-IgE syndromes (HIES); Dyskeratosis congenital (DKC).

מחלות שבהן הפרעה כמותית או איכותית בנוגדנים היא השולטנית (הדומיננטית)

Agammaglobulinemia (BTK deficiency); Common variable immunodeficiency disorders (CVID); hyper IgM syndromes; Isolated IgG subclass deficiency; Selective IgA deficiency; Transient hypogammaglobulinemia of infancy.

דיסרגולציה חיסונית (אימונית) ומחלות שבהן המרכיב האוטואימוני הוא השולטני

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) syndromes; IPEX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy; enteropathy X-linked); APECED (APS-1); autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS); activated PI3KD syndrome (APDS); cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 (CTLA-4)

מחלות המערבות הפרעה כמותית או איכותית של תאים פגוציטיים

Severe congenital neutropenia; Cyclic neutropenia; Leukocyte adhesion deficiency (LAD); Defects of respiratory burst (Chronic granulomatous disease - CGD); Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD).

הפרעות במערכת החיסון הראשונית (Innate immunity)

Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (Nemo); IRAK-4 deficiency, TLR3 deficiency (Herpes simplex encephalitis), Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC); STAT1 gain-of-function.

מחלות בהן המרכיב השולטני הוא אוטואינפלמטורי

Defects affecting the inflammasome: Familial Mediterranean fever; hyper IgD syndrome; Muckle -Wells syndrome; Familial cold autoinflammatory syndrome; Neonatal onset multisystem inflammatory disease (INOMID). Non inflammasome-related conditions: TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). DIRA (deficiency of the interleukin 1 receptor antagonist)

מחלות המערבות את אחד ממרכיבי מערכת המשלים

C1q deficiency; C2-4 (SLE, infections with encapsulated organisms); C5-9; Properdin (Neisserial infections); C1 inhibitor deficiency (Hereditary angioedema); Factor H, B, I deficiency (aHUS).

שונות [לדוגמה: CD40/ CD40 ligand בתסמונת היתר IgM,WASP בחשד לתסמונת Wiskott-Aldrich, FISH בחשד לתסמונת DiGeorge או שימוש ב-Flow cytometry, ביטוי של חלבון ה-SAP במחלת (XLP X-linked lymphoproliferative disease)].

הפרעה בתפקוד הפגוציטים והניטרופילים

מוערכת על פי כימות מספר הניטרופילים, פגם ביכולת ההרג ובנדידת התאים, ובדיקות סגוליות יותר לפגמים ב-Innate immunity. הבירור הראשוני כולל ספירת דם עם כימות מספר הניטרופילים. ניטרופניה מתמשכת ועמוקה מחייבת ביצוע בדיקת לשד עצם ובדיקות מורפולוגיות, על מנת לשלול הפרעה מלידה בהבשלת התאים (Congenital neutropenia). בדיקת Nitroblue-tetrazolium (NBT) או Dihydrorhodamine (DHR) חיונית מאד באבחון הפרעה הקשורה לפגמים ביכולת ההרג של הניטרופילים (המטבוליזם החימצוני בתוך הניטרופיל), והיא חשובה על מנת לאבחן Chronic Granulomatous Disease (CGD). כאשר עולה חשד לתסמונת Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD), המתבטאת באיחור בנשירת טבור וספירה גבוהה של ניטרופילים, יש לבצע בדיקות כימוטקסיס ונדידת תאים, ואיתור הסמנים האימונולוגיים מסוג CD11/18 (LAD1) או CD15a (LAD2).

מסלולים הקשורים ל-Innate immunity

מסלולים אלה נבדקים בהקשר לזיהומים סגוליים. בדיקות כאלו לרוב אינן זמינות אלא במעבדות נבחרות בעולם. כך לדוגמה, בדיקת Toll like receptors שונים על ידי גירוי הקולטן והערכה כמותית או תפקודית של הציטוקין המופרש. בדיקת המסלול של TLR3 (בהקשר לזיהום שלבכת אנצפליטיס), הערכה של מסלול ה-Interferon

כאשר מתעורר חשד לשגשוג תאים רב או חד שבטיים (תסמונת OMENN: וריאנט של SCID עם נוכחות תאי T חד שבטיים (מונוקלונליים) בעלי פעילות אוטואימונית או כאשר יש נוכחות של שארית תאי אם בדם הילוד), יש לבצע הערכת מנגנון הזיהוי של הקולטנים על פני תאים לימפוציטים מסוג T (T cell receptor repertoire). לאחרונה, הוחל ביישום נרחב של בדיקה להערכת מספר לימפוציטים מסוג T אשר עברו את מנגנון ההבשלה בהרת, הכולל ארגון גנומי מחודש של שרשראות הקולטן. בדיקה זו, הנקראת TREC (T cell receptor excision circles), מיועדת לזיהוי בסקר ילודים של חסר חיסוני משולב הכולל הפרעת לימפוציטים מסוג T⁺ (SCID). תינוקות הלוקים בסוג זה של מחלה נולדים לרוב בריאים ובדיקה גופנית אינה מאתרת את מחלתם. לאיתור מוקדם של חולים אלו יש משמעות עצומה על מהלך המחלה, שכן טיפול הכולל השתלת לשד עצם המתבצע לפני גיל שלושה וחצי חודשים, כשהתינוק עדיין לא לקה בזיהומים, היא לאין ערוך טובה ובטוחה יותר, ואף מוזילה באופן ניכר את ההוצאות הרפואיות הקשורות לטיפול בחולה [18,19]. בדיקה זו נכנסה זה מכבר לתוכנית סקר ילודים במספר רב של מדינות בארה"ב, והוכחה יעילותה הרבה באיתור וטיפול מוקדם בחולים. בישראל, נערך לאחרונה מחקר רטרוספקטיבי שהודגמה בו יכולה של בדיקה זו לזהות מיד לאחר הלידה את כל מקרי ה-SCID שנבדקו במחקר [20], ולאחרונה הוכנסה באופן רשמי הבדיקה לחסר חיסוני משולב כאחת הבדיקות בסקר לילודים בישראל.

לבדיקת כימות TREC יישומים קליניים נוספים, כולל אבחון חסר חיסוני תאי, מעקב אחר התאוששות מערכת החיסון לאחר השתלת לשד עצם, מעקב אחר טיפול בחולי HIV ובכל מצב פתולוגי המערב תאים לימפוציטיים מסוג T. בדומה, ניתן להשתמש בכימות תאי T נאיביים על ידי הסמנים CD4+CD45RA+CD31+. כלים נוספים המיועדים לאבחון הפרעה בתאים כוללים סמנים סגוליים למחלות

מערכת המשלים להפעיל באופן תקין את כל מרכיבי המשלים, וכך להשלים באופן מלא המוליזה של תאים. קיימות בדיקות נוספות המעריכות את תפקוד המסלולים האחרים אשר מפעילים את מערכת המשלים [המסלול החלופי (AH50) ומסלול ה-Lectin]. במעבדות נבחרות ניתן לבצע באופן סגולי בדיקה כמותית של כל אחד ממרכיבי מערכת המשלים. כאשר מתעורר חשד לאנגיואדמה תורשתית, על הבירור להתחיל בבדיקה של רמת C4 בזמן התקף אנגיואדמה (נמוכה בקרב החולים) ובדיקה כמותית ו/או איכותית לאנזים C1 esterase inhibitor.

הפרעות עם מרכיב אוטואימוני

הערכה כללית של חולים עם חשד לאחת ממחלות אלה נקבעת על פי החשד הקליני. כך לדוגמה, בחשד לתסמונת ALPS (Autoimmune Lymphoproliferative syndrome), יש לבצע בדיקת לימפוציטים מסוג T לנוכחות תאי "Double negative" – תאי T המבטאים את הקולטן אלפא/ביטא, אך שליליים לסמנים CD4 ו-CD8. בדיקות נוספות כגון רמה מוגברת של ויטמין B12, IL10, EAS וכן תבחין מוות תאי מתוכנת (אפופטוזיס) לקוי עשויים לתרום לקביעת אבחנה. כאשר עולה חשד להסתמנות קלינית דמוית Immune dysregulation, X-linked (IPEX, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) תאי של תאי T מווסתים (רגולטורים) (CD4+CD25+FOXP3+) ותפקודם (הפרשת ציטוקינים מסוג IL10, TGF beta), עשויים לתרום לאבחנה.

כשמתעורר חשד ל-Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermis dystrophy (APECED), יש לבצע בדיקת עור ליכולת

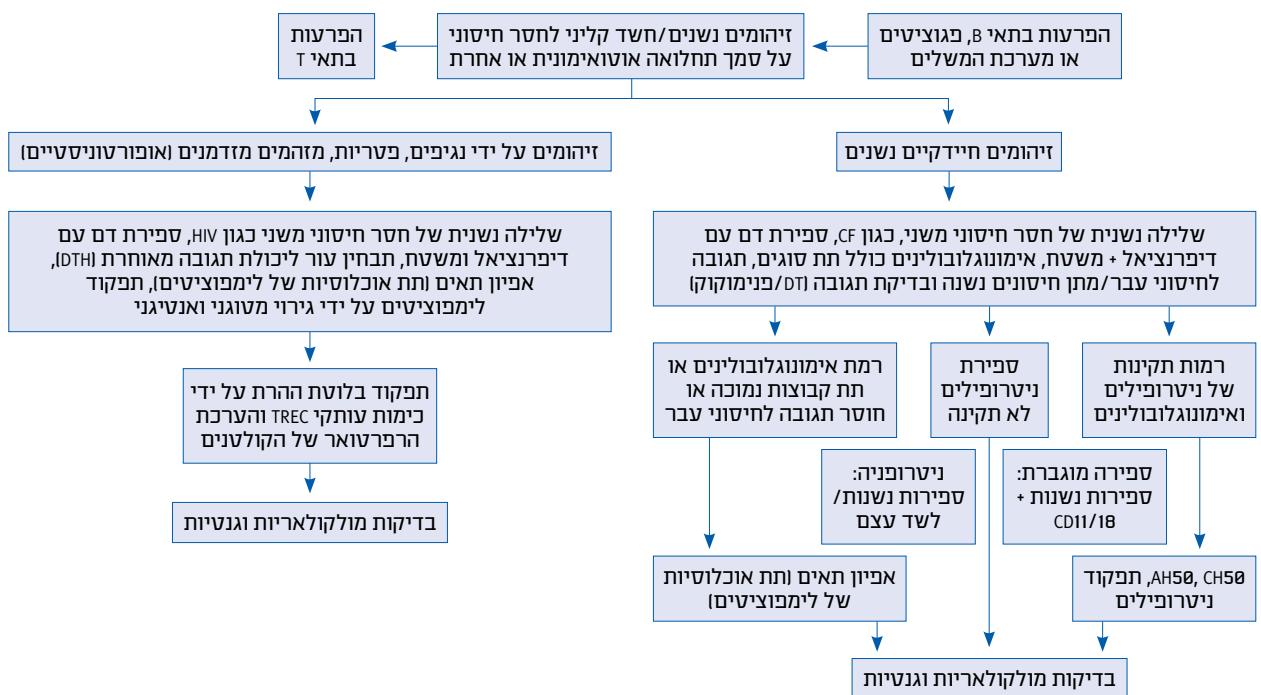


gamma (בהקשר לזיהומי שחפת ומזהמים תוך תאיים אחרים) או של מסלול NF-kappa-B (בהקשר לזיהומי פנימוקוק נשנים) הן דוגמאות לבירור מסלול זה. כאשר עולה חשד הקליני לתסמונת hyper IgE ("Job syndrome") ניתן לבצע בדיקה סגולית לרמת IgE. והערכה כללית של תאי לימפוציטים המפרישים את הציטוקין IL17.

הפרעה במערכת המשלים

הערכה כללית של מערכת המשלים הקלאסית מבוצעת באמצעות בדיקת CH50 או CH100. בדיקה זו מאפשרת להעריך את יכולת

תרשים ב':
עיבוד בסיסי של נתוני חולה עם חשד לחסר חיסוני על ידי רופא אימונולוג קליני



*בדיקות ייחודיות נוספות ידרשו על פי שיקול דעתו של האימונולוג הקליני.

לסיכום

מחלות החסר החיסוני הראשוני נחשבות נדירות יחסית, אולם כיום מתברר, כי שכיחותן הכוללת אינה כה נדירה. מחלות אלה אינן מחלות ילדות בלבד, ועלולות להופיע בכל גיל, כשלכל מחלה מאפיינים ייחודים קליניים, אימונולוגיים וגנטיים. מחלות אלו עולות באבחנה המבדלת פעמים רבות במסגרת בירור בקהילה ובבית החולים, בעיקר בטיפול בחולים הלוקים בזיהומים נשנים או קשים, אך גם בחולים הלוקים במחלות אוטואימוניות, ממאירות או מחלות דלקתיות-עצמיות (Auto inflammatory).

אבחון מוקדם ככל שניתן, מהווה שלב מכריע ובעל חשיבות עליונה, שכן הוא עשוי להציל חיים. מאידך, הכרת סימני האזהרה והבירור המושכל עשויים למנוע בירורים מוגזמים ומיותרים. אנמנזה מכוונת ובדיקה גופנית הן היסוד החשוב ביותר להערכת הצורך בבירור חסר חיסוני. בהתאם לתוצאות, יש לבצע בירור ראשוני במעבדה ובבדיקות דימות, ובמידת יש לבצע בירור אימונולוגי מורחב.

מחבר מכותב: רז סומך

מחלקת ילדים א', השירות לאימונולוגיה ילדים

בית חולים אדמונד וילי ספרא, מרכז רפואי שיבא, תל השומר

טלפון: 03-5303477, דוא"ל: Raz.somech@sheba.health.gov.il

תגובה לקנידה, או תגובת לימפוציטים לאחר גירוי עם אנטגן קנידה ובהמשך ריצוף הגן AIRE.

הפרעה עם מרכיב דלקתי-עצמי (אוטו-אינפלמטורי)

הבירור לקבוצת מחלות אלו מבוסס על ההסתמנות הקלינית, בעיקר בגיל פרוץ התסמינים, תדירותם ומשך כל התקף. יש לבדוק את הסמנים הדלקתיים המקובלים (שקיעת דם, CRP, פיברינוגן) בזמן ההתקף ואחריו. במקרים מסוימים ניתן לבדוק גם רמות IgD (תסמונת יתר IgD) או ציטוקינים סגוליים. בחלק מהחולים, האבחנה גנטית מאששת את החשד הקליני.

הטיפול במחלות חסר חיסוני

באופן כללי, הכלים הטיפוליים העומדים לרשותו של האימונולוג הקליני כוללים: (1) טיפול מושכל על פי המזהמים המאפיינים את סוג המחלה הראשונית והחלטה על טיפול מונע קבוע [21]; (2) טיפול בעירוי נוגדנים חלופי בעת הצורך (IVIG) [22]; (3) חיסונים ככל שניתן, אך מניעת חיסונים חיים בחלק מהחולים [23]; (4) במקרי קיצון, השתלת לשד עצם או טיפול גנטי [24]; (5) טיפול המדכא את מערכת החיסון בקבוצת החולים הלוקים במחלות האוטואימוניות.

ביבליוגרפיה

1. Delves PJ & Roitt IM, The immune system. First of two parts. N Engl J Med, 2000; 343: 37-49.
2. Delves PJ & Roitt IM, The immune system. Second of two parts. N Engl J Med, 2000; 343: 108-17.
3. García JM, Gamboa P, de la Calle A & al, Committee of Immunology of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology. Diagnosis and management of immunodeficiencies in adults by allergologists. J Investig Allergol Clin Immunol, 2010; 20: 185-94.
4. Grüber C, Keil T, Kulig M & al, MAS-90 Study Group. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. Pediatr Allergy Immunol, 2008; 19: 505-12.
5. Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs. Available from: <http://www.info4pi.org/aboutPI/index.cfm?section=aboutPI&content=warningsigns>. Accessed 3 September 2014.
6. European Society for Immunodeficiencies. 10 Warning Signs of PID-General. Available from: <http://www.esid.org/clinical-10-warning-signs-of-pid-general-339-0>. - Accessed 3 September 2014.
7. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL & al, Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. J Clin Immunol, 2014; 34: 10-22.
8. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM & al, Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. Pediatrics, 2011; 127: 810-6.
9. Gathmann B, Binder N, Ehl S & al, ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. Clin Exp Immunol, 2012; 167: 479-91
10. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB & al, Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population based cohort study. Mayo Clin Proc, 2009; 84:16-22.
11. Chinen J, Notarangelo LD & Shearer WT, Advances in basic and clinical immunology in 2013. J Allergy Clin Immunol, 2014; 133: 967-76.
12. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA & al, Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol, 2005;94 (5 Suppl 1): S1-63.
13. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL & al, Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol, 2014; 5: 162
14. Maggina P, Gennery: Classification of primary immunodeficiencies: need for a revised approach? J Allergy Clin Immunol, 2013; 131: 292-294.
15. Conley ME & Casanova JL, Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing. Curr Opin Immunol, 2014; 30C:17-23.
16. Reust CE, Evaluation of primary immunodeficiency disease in children. Am Fam Physician, 2013;87:773-8.
17. Uzzaman A & Fuleihan RL, Chapter 27: Approach to primary immunodeficiency. Allergy Asthma Proc, 2012.
18. Pai SY, Logan BR, Griffith LM & al, Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. N Engl J Med, 2014; 371:434-46.

19. *Modell V, Knaus M & Modell F*, An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunol Res*, 2014; 60: 145-52.
20. *Somech R, Lev A, Simon AJ & al*, Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study. *Isr Med Assoc J*, 2013; 15: 404-9.
21. *Kuruvilla M & de la Morena MT*, Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013;1:573-82.
22. *Ballow M*, Optimizing immunoglobulin treatment for patients with primary immunodeficiency disease to prevent pneumonia and infection incidence: review of the current data. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111(6 Suppl):S2-5[review]
23. *Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA & al*, Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:961-6.
24. *Worth AJ, Booth C & Veys P*, Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol*, 2013;20:501-8.