

זיהומים ומערכת החיסון - לקראת רפואה מותאמת אישית

דפנה מרום
שי אשכנזי

המחלקה לרפואת ילדים א', מרכז שניידר לרפואת ילדים, פתח תקווה
הקתדרה על שם אריה ולאה פיקל למחקר פדיאטרי, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

אלה מובאים על ידי המחברים בשפה מדעית בהירה וברורה, תוך הדגשת תרומת הטכנולוגיה הגנומית לאבחון מדויק ומהיר יחסית של מצבי החסר החיסוני הראשוני, שהצליחה לעשות את המעבר ממעבדות המחקר למעבדות השירות הקליני [6].

בהמשך, מובא בצורה מובנית הבירור הנדרש – הן על ידי הרופא הראשוני והן על ידי המומחה באימונולוגיה קלינית – בעת חשד למצבי חסר חיסוני, וזאת בעת קיום פעמוני האזעקה שתוארו לעיל [6]. אנמנזה רפואית מכוונת, עם שימת דגש על נישואי קרובים ואנמנזה משפחתית המתאימה לחסר חיסוני, יחד עם בדיקה גופנית מעמיקה – הם המהווים את הנדבך החשוב ביותר בבירור חשד למחלות חסר חיסוני ראשוני ולמצבי חסר חיסוני משני.

הבירור הראשוני המומלץ לביצוע על ידי רופא הילדים או רופא המשפחה כולל בדיקות בסיסיות, כגון ספירת דם עם ספירה מבלדת, משטח דם בשאלה סגולית

(ספציפית) של נוכחות גופיפי **Howell Jolly** לאפשרות של פגם בתפקוד הטחול; רמת אלבומוין בדם וחלבון בשתן, לשלילת מצבי איבוד מרכיבי מערכת החיסון במערכת העיכול או השתן; בדיקת מדדי דלקת כלליים; סרולוגיה לנגיף הכשל החיסוני הנרכש (HIV), כאשר עולה חשד למחלה זו; ועל פי הצורך, בדיקות דימות, תרבויות, תבחין זיעה ובדיקה אקוקרדיוגרפית של הלב. כאשר הבירור הראשוני מעלה חשד משמעותי להפרעה חיסונית, נדרשת הערכה אימונולוגית מעמיקה יותר על ידי מומחה לאימונולוגיה קלינית. בסקירה מובאים שני אלגוריתמים מפורטים לבירור, של הרופא הראשוני ושל המומחה באימונולוגיה, המכוון לאפשרויות האבחון הסגוליות שהעלה הבירור הראשוני [6].

מובא בנוסף מחקר רטרוספקטיבי שנערך בישראל, והודגמה בו היכולת של בדיקה חדשנית לזהות לאחר הלידה את האירועים של חסר חיסוני משולב הכולל

למרות שינויים משמעותיים שחלו ברפואה המודרנית באבחון המחלות הזיהומיות וביכולת הטיפול בהן, עדיין נודעת חשיבות מכרעת למערכת החיסון האנושית בהגנה מפני מחוללים זיהומיים [1-3]. מורכבותה של המערכת החיסונית ויחסי הגומלין ההדוקים בין גורמים באדם, גנטיים ושאינם גנטיים, וגורמים סביבתיים, מתבהרת והולכת [4]. במשך שנים הכרנו היטב את מערכת החיסון הנרכשת (Adaptive immunity), המספקת הגנה יעילה ביותר וסגולית כנגד מחוללים זיהומיים, עם זיכרון חיסוני למשך שנים, הן באמצעות זרוע הנוגדנים ההומוראלית והן באמצעות הזרוע של התא על ידי לימפוציטים מסוג T. בשנים האחרונות, הובהרה חשיבותה הרבה של מערכת החיסון מלידה או הראשונית (Innate immunity), המורכבת מתאים כגון מקרופגים, מונוציטים, ניטרופילים, וכן מחלבונים מספר, מתווכי דלקת וגורמי שיעתוק חשובים. לנוכח זאת, אך סביר הוא שמצבי חסר חיסוני יבואו לידי ביטוי בשכיחות מוגברת של מחלות זיהומיות, ובפרט זיהומים פולשניים, עם מהלך חמור בלתי אופייני ותגובה חלקית לטיפול נוגד חיידקים (Antimicrobial), וזיהומים עם מזהמים מזדמנים (אופורטוניסטיים), זאת בנוסף להפרעות אוטואימוניות ומחלות ממאירות [5]. רופאי ילדים ורופאים אחרים, בקהילה ובבתי החולים, מתמודדים עם שאלות שכיחות, כגון מתי יש לחשוד בקיומה של הפרעה במערכת החיסון? מהי הגישה הנכונה לבירור בחולים הללו? האם קיימים טיפולים שיסייעו להם? השאלות מתחדדות לנוכח ההתקדמות הרבה שחלה ביכולות האבחון המתקדמות, ביישום כלים מולקולאריים וביכולות הטיפול העכשוויות.

מכיוון שקיימות מחלות חסר חיסוני ראשוני (שחלקן לא הוכרו בעבר) אשר הביטוי הקליני שלהן קל יחסית ומגיע לכדי אבחון רק בגיל מבוגר. בנוסף, שיעור גובר והולך של חולים שאובחנו בגיל צעיר וטופלו כראוי, שורדים לגיל המבוגר. יתרה מכך, הרפואה המודרנית המתקדמת אחראית להגברה יחסית בשיעור החולים עם חסר חיסוני משני, כגון מושתלי איברים השורדים הודות לטיפולים נוגדני דחייה, הרחבת הטיפול בתרופות ביולוגיות כנגד מחלות חמורות והישרדותם של חולים עם מחלות ממאירות באמצעות תרופות כימיות – כל אלה תוך דיכוי מערכת החיסון.

מובא במאמר זה הסיווג המודרני של ההפרעות הראשוניות במערכת החיסון, הכולל כיום קבוצה של כ-200 מחלות שונות, הפוגעות בהתפתחות או בתפקודה התקין של מערכת החיסון [6]. ההורשה הרקע הגנטי המדויק והמנגנונים התאיים המעורבים הובהרו לחלק ניכר מההפרעות;

מצבי חסר חיסוני

בסקירתם המאלפת של **טוקר** וחב' בגיליון זה בנושא הגישה לבירור חולה עם חשד לחסר חיסוני, מתארים המחברים בפני הקורא את דרך ההתקדמות הנכונה בחולים אלה בשנת 2015 [6]. מודגשים בגובה העיניים של הרופא הראשוני סימני אזהרה, "דגלים אדומים" כהגדרת המחברים, המחשידים לקיום חסר חיסוני ראשוני, כגון אנמנזה משפחתית, נישואי קרובים, זיהומים נשנים, ובפרט פולשניים, בעלי מהלך חמור במיוחד ועל ידי מחוללים בלתי שגורתיים, חוסר עלייה במשקל, פטרת ממושכת, שלשול כרוני, תיפרחת בלתי מוסברת, וכן מחלות אוטואימוניות ומחלות ממאירות, הכרוכות אף הן במצבי חסר חיסוני [6].

עם זאת, מחלות חסר חיסוני אינן ייחודיות עוד לגיל הילדות. כיום, שיעור גובר והולך של מבוגרים מאובחנים לראשונה כלוקים בחסר חיסוני ראשוני,

מילות מפתח:
חיסון מלידה;
חיסון נרכש; חסר חיסוני; זיהומים בילדים; טכנולוגיה מולקולאריית.

Key words:
Innate immunity;
Adaptive immunity;
Immune deficiency;
Children infections;
Molecular
technology.

בשני גנים הקשורים לתהליכים דלקתיים וזו מוטוריים: Transformin (OR 1.7, p=0.02) Angiotensin converting enzyme growth factor [16]. ייתכן שעל מאמצינו למניעת היווצרות צלקות בכליה בעקבות זיהומים בדרכי השתן להתמקד בחולים עם רקע גנטי זה.

מנגד, שונות גנטית עשויה להביא לעמידות בפני מחולל זיהומי מסוים. הדוגמה המובהקת היא הבנת המנגנון של התצפית בדבר עמידות טבעית נגד נגיף האיידס, אשר גרם למגיפה הקשה של המאה העשרים, שלפי הערכת ארגון הבריאות העולמי כ-35 מיליון בני אדם נגועים בו [12]. הובהר, כי העמידות לנגיף נובעת משינויים בגן המקודד לקולטן CCR5 של הנגיף, קולטן המאפשר לנגיף לחדור לתא בשלב הראשון של ההדבקה [16]. בפרט, אנשים הומוזיגוטים לאלל עם חסר של 32 בסיסים (CCR5Δ32) הנחשפים לנגיף, אינם חולים באיידס. מהלך המחלה של חולים הטרזיגוטיים לאלל זה איטי יותר וההישרדות ארוכה יותר באופן משמעותי ביחס לחולי איידס בעלי אלל CCR5 ללא חסר זה (Wild type).

היבט נוסף הוא הבסיס הגנטי לתגובה לחיסונים. פיתוח החיסונים המודרניים הוביל להישגים כבירים בהקטנת שיעורי התחלואה והתמותה הכרוכים במחלות זיהומיות חמורות. אולם חלק מהמחוסנים מפתחים השפעות לוואי, הזכות לעתים להד תקשורת נרחב, ומעוררות התנגדויות למתן חיסונים, רציונליות או בלתי-רציונליות [17]. השפעות הלוואי המשמעותיות יוחסו בעבר לאקראיות. אולם מחקרים העלו, כי המטען הגנטי של האדם משפיע על הסיכון של אנשים בריאים לפתח השפעות לוואי בעקבות מתן חיסונים – הן חום גבוה בלבד לאחר החיסון, והן תופעות מערכתיות ודלקת מיפרקים [18]. המחברים מסכמים, כי היכולת לצפות השפעות לוואי בעקבות מתן חיסונים באנשים מסוימים, היא שלב ראשון במתן חיסונים על בסיס התאמה אישית והעלאת אמון הציבור בחיסונים [18].

לקראת רפואה מותאמת אישית

רפואה מותאמת אישית מוגדרת כהתנהלות רפואית פרטנית, בהתאם לבסיס הגנטי וצרכיו האישיים של כל חולה, וזאת כדי לשפר את יעילות הטיפול ולמצמצם את השפעות הלוואי. לרפואה האישית קיים נדבך מדעי ברור: ההתקדמות בתחום הגנטיקה המולקולרית נתנה בידינו הרופאים את היכולת לאתר רגישות גנטית [14,13] או עמידות [16] למחלות זיהומיות

וטפילים [9–11]. כפי שסוכם על ידי מובילים בתחום, "הפרעות חיסוניות" הן כנראה הכלל ולא היוצא מן הכלל [9].

הפרעה חיסונית אחת - מחלה אחת

במחקרים מעמיקים הוכח, כי שינויים גנטיים נקודתיים עשויים להשפיע על מרכיב מוגדר של מערכת החיסון, לרוב הראשונית, ולהביא לרגישות מוגברת (Susceptibility) למחולל זיהומי מסוים, או מנגד – לעמידות נגד תחלואה במיקרואורגניזם. ניקח כדוגמה ראשונה את חיידק השחפת: נראה כי כשליש מאוכלוסיית העולם נדבקו בחיידק זה, מרביתם ללא תסמינים. אולם ההערכה היא, כי מידי שנה כתשעה מיליון בני אדם חולים קלינית בשחפת וכ-1.5 מיליון נפטרים מהמחלה [12].

מדוע השונות? מחקר מקיף הביא למסקנה כי עד 45% מהילדים עם שחפת קשה לוקים בהפרעה גנטית סגולית המביאה לכך [13]. בבדיקת 141 חולים מ-30 מדינות, נמצא כי חסר יחידה ביתא של הקולטן לאינטרליקין 12 הוא ההפרעה הגנטית הסגולית השכיחה ביותר אשר חושפת את הילדים למהלך קשה של שחפת. דווח על הפרעות גנטיות נוספות במעגל של אינטרפרון גמא-אינטרליקין 12, המביאות לרגישות מנדליאנית לשחפת ובחלק מהמקרים גם למיקובקטריות בלתי אופייניות [13].

דלקת המוח (אנצפליטיס), הנגרמת על ידי נגיף השלבקת הפשוטה (Herpes simplex), היא מחלה בלתי שכיחה, אך מוכרת לנו כחמורה ביותר, שכן היא יכולה לגרום לרוב לפגיעה עצבית קבועה בחלק מהחולים. היא מופיעה בילדים ללא הפרעה חיסונית, לכאורה. אולם הוכח כי הפרעות נקודתיות במערכת החיסונית של התא, בפרט במערכת הקולטן TLR3, מעלה את הסיכון לדלקת המוח בילדים שנחשפו לנגיף השלבקת, באופן סגולי וללא השפעה על הסיכון ממחוללים אחרים [14].

סיבוכים ממחלות זיהומיות קשורים בחלקם לשונות גנטית. זיהומים בדרכי השתן שכיחים יחסית בילדים; רופאי הילדים עושים מאמצים גדולים לאבחון מוקדם שלהם, לקביעת טיפול אנטיביוטי מהיר ואף לטיפול מונע ממושך, כל זאת כדי להקטין את הסיכון להתפתחות צלקות בכליה, על משמעותיותן החמורות לטווח הארוך. במחקרים הודגם בסיס גנטי להתפתחות צלקות בכליה בעקבות זיהום: נמצאו 16 שינויים מסוג של פולימורפיזם גנטי בתשעה גנים הקשורים להתפתחות צלקות בכליה [15]. השינויים נמצאו בעיקר

הפרעת לימפוציטים מסוג T ו-B (SCID). בדיקה זו נקראת TREC (T cell receptor excision circles), והיא מיועדת להערכת מספר לימפוציטים מסוג T שעברו את מנגנון ההבשלה בהרת (Thymus) [7]. בדיקה זו מיועדת לזיהוי בסקר ילודים, תינוקות הלוקים בהפרעה חיסונית חמורה זו, למרות שהם נולדים לרוב בריאים ובדיקה גופנית אינה מאפשרת לאתר את מחלתם. לאיתור מוקדם של חולים אלו יש משמעות עצומה על מהלך המחלה, שכן טיפול הכולל השתלת לשד עצם מוקדמת, לפני שהתינוק חלה בזיהומים חמורים, מגדיל מאוד את סיכויי ההצלחה של ההשתלה [8]. בדיקה זו נכנסה זה מכבר לתוכנית סקר ילודים במספר מדינות בארה"ב והוכנסה בשנת 2015 לסל התרופות בישראל.

ממחלות נדירות לתופעות שכיחות

התפיסה הבסיסית של מצבי חסר חיסוני עברה שינוי מהותי: לא עוד מחלות נדירות המתבטאות בתחלואה חמורה, אלא שינויים גנטיים "קלים" ושכיחים יחסית בין אנשים שונים המביאים לרגישות יתר לזיהומים סגוליים בלבד [9,10]. שיטות מולקולאריות חדשניות איפשרו את הבהרת ההשפעות הגנטיות על הביטוי הקליני של מחלות זיהומיות.

ניסיון של שנים לימד אותנו, הרופאים, שהדבקה במחולל זיהומי יכולה להתבטא בצורה שונה לחלוטין, באנשים בריאים. חלק מהנדבקים במחולל הזיהום, כפי שמוכיחות בדיקות סרולוגיות, אינם מראים סימני מחלה כשלהם (תחלואה תת קלינית, אי תסמינית); אחרים לוקים במחלה קלה הכרוכה בהחלמה עצמונית; ואחרים – במחלה קשה, עם סיבוכים ואף תמותה. פעוט הנחשף במעון לחיידק הפנימוקוקוס, הגורם השכיח ביותר לתחלואה זיהומית בילדים, יכול להיות ללא כל תסמינים, לפתח זיהום קל בדרכי הנשימה, דלקת האוזן התיכונה, דלקת קרום המוח, או דלקת ריאות, עם או ללא תפליט. הסיבות לשונות זו לא היו ברורות, ובבורות שלנו הרופאים, יוחסו בעבר ל"חסר מזל".

פיצוח הגנום האנושי, המכיל למעלה מעשרה מיליוני נוקליאוטידים, ויכולת ריצוף גנטית מתקדמת, מהירה וזולה בטכנולוגיות חדשניות מ"דור שני", סייעו להוכיח כי שונות גנטית (פולימורפיזם), לעיתים בנוקליאוטיד יחיד, יכולה להשפיע על רגישות יתר או עמידות למחולל זיהומי מסוים [11]. עובדה זו נכונה למחוללים: חיידקים, נגיפים, פטריות

מרכז שניידר לרפואת ילדים
 קפלן 14, פתח תקווה
 טלפון: 03-9253680
 פקס: 03-7608634
 דוא"ל: ashai@post.tau.ac.il
 sashkenazi@cclalit.org.il א

והאמונות של כל חולה. בכך נעשה את הצעדים החשובים לכיוון המיחול של רפואה מותאמת אישית, יעילה ובטוחה יותר. ●

מחבר מכותב: שי אשכנזי
 מחלקת ילדים 'א

חשובות, להעריך את התגובה לטיפול (פרמקוגנטיקה) והסיכויים לסיבוכים [15], ולצפות את הסיכון להשפעות לוואי [18,19]. טיפול נקודתי בתרופות אנטיביוטיות מקטין את שיעור עמידות החיידקים להם [20]. בנוסף, יש להביא בחשבון את הערכים

ביבליוגרפיה

1. *Fauci AS & Morens DM, The perpetual challenge of infectious diseases. N Engl J Med, 2012; 366:454-61.*
2. *Nathan C & Cars O, Antibiotic resistance - problems, progress and prospects. N Engl J Med, 2014; 371:1761-3.*
3. *Ashkenazi S, Infectious diseases in children - dreams came true. Harefuah, 2012; 151:488-90.*
4. *Delves PJ & Roitt IM, The immune system. N Engl J Med, 2000; 343: 37-49.*
5. *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.*
6. *Toker O, Aggmon-Levin N & Somech R, How to approach a patient with suspected immunodeficiency? Harefuah.*
7. *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.*
8. *Pai SY, Logan BR, Griffith LM & al, Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. N Engl J Med, 2014; 371:434-46.*
9. *Casanova JL & Abel L, Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. J Exp Med, 2005; 202:197-201.*
10. *Etzioni A, Immunodeficiency: nobody is immune. IMAJ, 2005; 7:756-7.*
11. *Spirer Z & Barzilai A, Infectious diseases - new horizons. Harefuah, 2012; 151:483-7.*
12. http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en
13. *Boisson-Dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J & al, Inherited and acquired immunodeficiency underlying tuberculosis in children. Immunol Rev, 2015; 264:103-20.*
14. *Lim HK, Seppänen M, Hautala T & al, TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. Neurology, 2014; 83:1888-97.*
15. *Zaffanello M, Tardivo S, Cataldi L & al, Genetic susceptibility to renal scar formation after urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis of candidate gene polymorphisms. Pediatr Nephrol, 2011; 26:1017-29.*
16. *O'Brien SJ & Nelson GW, Human genes that limit AIDS. Nature Genet, 2004;36:565-74.*
17. *Harris KM, Maurer J & Kellermann AL, Influenza vaccine - safe, effective and yet mistrusted. N Engl J Med, 2010; 363:2416-23.*
18. *Pellegrino P, Falvella FS, Perrone V & al, The first steps towards the era of personalized vaccinology: predicting adverse reactions. Pharmacogenomics J, 2015.*
19. *Poland GA, Kennedy RB, McKinney BA & al, Vaccinomics, adverbsomics, and the immune response network theory: individualized vaccinology in the 21st century. Semin Immunol, 2013; 25:89-103.*
20. *Ashkenazi S, The beginning and possibly the end of the antibiotic era. J Paediatr Child Health, 2013; 49:e179-82.*