كوفيد-19 الوخيم: ماهي عوامل الاختطار ؟

الوبائية - المراضية - الوراثية - المناعية

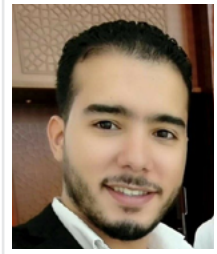
Severe Covid-19: What are the risk factors?

Epidemiological - comorbidities - genetic - immunological

عبد الرحمن الرامي[1]، أحمد عزيز بوصفيحة[1,2]

1 مختبر البحث في المناعة السريرية و الالتهاب و الأرجية (LICIA) - كلية الطب والصيدلة - جامعة الحسن الثاني بالدار البيضاء، المغرب.

2 مصلحة الامراض التعفنية والمناعة السريرية، مستشفى الأطفال عبد الرحيم الهاروشي، المركز الإستشفائي الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب.



عبد الرحمن الرامي

باحث في سلك الدكتوراه - كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء، المغرب

مقدمة

يوجد تباين سريري كبير بين الأفراد المصابين بعدوى فيروس المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة التاجي الثاني (SARS-CoV-2). ويُظهر حوالي 98% من المصابين مرضا خفيفا أو يظلون بدون أعراض، بينما يطور حوالي 2% منهم إلتهاباً رئوياً بعد أسبوع إلى أسبوعين من الإصابة، مما يتطلب دخول المستشفى وأحيانا العناية المركزة بسبب الضائقة التنفسية الحادة، أو فشل أعضاء أخرى عند 0.5% من الحالات. ويعاني عدد أقل من المرضى (أقل من 0.01%) من متلازمة الالتهاب الجهازية الشديدة، والتي تشبه إلى حد كبير مرض كاواساكي (Kawasaki disease).

ويبذل المجتمع العلمي الآن جهودا متواصلة لتحديد عوامل الاختطار (risk factors) المؤهبة لهذه الإصابات المهدِّدة للحياة عبر أنواع مختلفة من الدراسات وهي :

- الدراسات الوبائية التي ترتكز على المعلومات السكانية، كالعمر والجنس والعِرق،
- دراسة المراضات المشتركة (comorbidities)، كالسمنة والسكري وغيرها،
- الدراسات الوراثية لتحديد جينات القابلية للإصابة بكوفيد-19، مثل الجينات المؤطِّرة للمناعة بالانترفيرون من النوع الأول،
- الدراسات المناعية، التي ركزت على المناعة الذاتية الموجهة (autoimmunity) ضد الانترفيرون النوع الأول.

وتزيد هذه العوامل من خطر الإصابة بكوفيد-19 المهدد للحياة بنسب مختلفة. وعلى هذا الأساس يمكن تصنيفها إلى عوامل ذات تأثير قوي، مثل الاضطرابات الوراثية أحادية الجين والاضطرابات المناعية، وعوامل ذات تأثير متوسط، كعمر المريض وجنسه، ثم العوامل ذات التأثير الضعيف، مثل المراضات المشتركة (السمنة، السكري وأمراض مزمنة أخرى) والاختلافات السكانية الوراثية والعِرقية (الجدول 1) [1].

ونراجع سريعا في هذا المقال أهم المعطيات عن علاقة هذه العوامل بالأشكال المهددة للحياة من كوفيد-19. كما نقدم لمحة عن بعض تطبيقاتها التشخيصية والعلاجية في ظل التفشي المتواصل لهذه الجائحة.

العمر والذكورة والعِرق

يُعد العمر أحد عوامل الاختطار المؤكد ارتباطها بأشكال كوفيد-19 المهددة للحياة، حيث يتم الإبلاغ عن الحالات الحرجة (الإدخال إلى وحدة العناية المركزة و/أو التنفس الميكانيكي) عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 سنة بنسبة أعلى بكثير مما يتم الإبلاغ عنه عند المرضى بعمر

الجدول 1 : عوامل الاختطار الوبائية والوراثية والمناعية للإصابة بأشكال كوفيد-19 المهددة للحياة [1].

عوامل الاختطار	مستوى التأثير	نسبة الخطر
العوامل الوبائية [2, 3]		
العمر بالسنين		
18 إلى 49 سنة	ضعيف	1
50 إلى 75 سنة	متوسط	2.04 إلى 3.46
75 إلى ≤80 سنة	متوسط	3.98 إلى 4.32
الذكورة	ضعيف إلى متوسط	1.54 إلى 2.07
المراضات المشتركة		
السمنة	ضعيف	1.22 إلى 1.52
السكري	ضعيف	1.24 إلى 1.40
ارتفاع ضغط الدم	ضعيف	- إلى 1.30
مرض الرئة المزمن	تأثير غير واضح	-
مرض القلب التاجي	تأثير غير واضح	-
العوامل الوراثية السكانية		
الفصيلة الدموية [6]		
الفصيلة A	ضعيف	≤ 1.23
الفصيلة O	ضعيف	≤ 0.77
المناطق الصبغية (chromosomal regions) [7]		
chr3p21.31	متوسط	2.14
chr19p13.3	ضعيف	1.36
العوامل الوراثية أحادية الجين [9]		
الجينات : TLR3, UNC93B1, TICAM1, TBK1, IRF3, IRF7, IFNAR1, IFNAR2		
وراثة جسدية سائدة (autosomal recessive)	قوي	9
الجينات : IRF7, IFNAR1		
وراثة جسدية متنحية (autosomal recessive)	قوي جدا	> 50
العوامل المناعية [12]		
الأجسام المضادة الذاتية ضد الانترفيرون النوع الأول	قوي جدا	> 50

أقل من 20 سنة. ويكون خطر الإصابة بهذه الأشكال، مع تعديل العوامل الأخرى، أعلى بحوالي 3.5 مرات عند المرضى بعمر فوق 75 سنة عن أولئك الذين تقل أعمارهم عن 45 سنة [2]، وبحوالي 4 مرات أعلى عند المرضى بعمر فوق 80 سنة مقارنة بالمرضى بعمر أقل من 50 سنة [3]. ويؤثر عامل السن على الإماتة أكثر مما يؤثر على الإمراض الوخيم، حيث يكون خطر الوفاة أعلى بعشرة أضعاف عند المرضى بعمر ≤80 سنة مقارنة بمن تقل أعمارهم عن 50 سنة [3, 4].

وتعتبر الذكورة أيضا عامل خطر للإصابة بالالتهاب الرئوي الوخيم لكوفيد-19، وقد كان هذا الخطر أعلى بنحو 1.5 مرة عند الذكور مقابل 1.3 عند الإناث، بعد تعديل عوامل الإختطار الأخرى [2]. أما التأثير العرقي فيبقى أقل وضوحا، رغم أن دراسة أجريت على 10301 من قدامى المحاربين الأمريكيين المصابين بعدوى SARS-CoV-2 أظهرت أن الخطر للإصابة بكوفيد-19 الوخيم، بعد تعديل العوامل الأخرى، كان أعلى بنسبة 1.5 مرة عند الأشخاص ذوي البشرة السمراء، مع عدم وجود فرق كبير في الوفيات [3]. ومع ذلك، فإن بعض الخصائص الاجتماعية والاقتصادية المحتملة لم تؤخذ بعين الاعتبار في هذه الدراسات.

المراضات المشتركة

يرتبط وجود مراضات مشتركة (comorbidities) بخطر الإصابة بالالتهاب الرئوي الوخيم لكوفيد-19، وبنسبة أقل بخطر الوفاة به. أكثر هذه المراضات شيوعا هي ارتفاع ضغط الدم والسكري وأمراض القلب المزمنة وأمراض الرئة المزمنة والسمنة. وقد تراوحت نسبة خطرها في الدراسة الكبيرة على قدامى المحاربين الأمريكيين المصابين بعدوى SARS-CoV-2، مع تعديل العوامل الأخرى، بين 1.2 و 1.4 للإصابة بكوفيد-19 الوخيم، وكانت أقل ارتباطا بالوفيات [3].

الفصيلة الدموية والارتباط الجينومي

اقترحت عدة الدراسات تأثير الفصيلة الدموية ABO على نتائج عدوى SARS-CoV-2 في بداية الوباء، حيث أشار تحليل تلوي شمل ما مجموعه 7,500 مريضاً بكوفيد-19و2,962,160 شاهد إلى أن المرضى الذين أُدخلوا المستشفى من أجل إصابتهم بالفيروس كانوا أكثر ميلا للانتماء إلى فصيلة الدم A (نسبة الأرجحية (OR)= 1.23) وأقل احتمالا للانتماء إلى فصيلة الدم O (0.77) مقارنة بالشواهد [5]. ولم تجد دراسات الأشكال الوخيمة أي ارتباط مهم لها مع الفصيلة الدموية [6]، مما يشير إلى التأثير الضعيف لهذا العامل على الإصابات الوخيمة بالمرض.

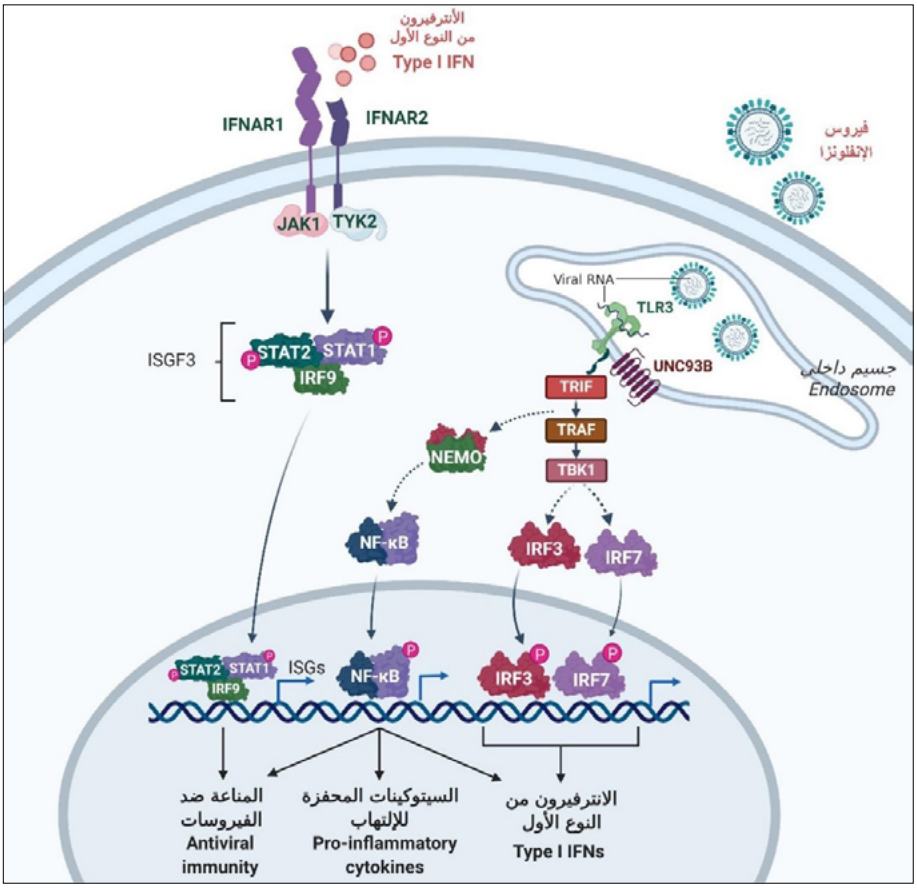
بالإضافة إلى ذلك، حددت دراسات ارتباط الجينوم الكامل (genome-wide (GWAS association study) أربع مناطق صبغية، تضم كل منها مجموعة مختلفة من الجينات، لها ارتباط ضعيف إلى متوسط بكوفيد-19 الوخيم بحيث تتراوح نسبة أرجحيتها بين 1.2 و2.1 (الجدول 1) [7]. يبقى تأثير هذه الأنماط الوراثية على تطور كوفيد-19 الشديد متواضعا ويشبه في نسبة ارتباطه التأثير الذي تسببه المراضات المشتركة. بالإضافة إلى ذلك فإن أكثر عوامل الاختطار ارتباطا بكوفيد-19 الشديد، كالعمر والذكورة، لا تقدم تفسيرا سببيا لهذه الحالات المهددة للحياة. لهذا الغرض تم اللجوء إلى دراسات القابلية الوراثية أحادية الجين لكوفيد-19 الوخيم.

القابلية الوراثية أحادية الجين

تمكن الائتلاف الدولي لدراسة القابلية الوراثية لكوفيد-19 (COVID Human Genetic Effort) من تحديد طفرات في 8 مورثات لها ارتباط قوي بتطور كوفيد-19 المهدد للحياة [8، 9]، حيث تم في هذا البحث الأولي التركيز على دراسة 13 مورثة (IRF7 و IRF9 وTLR3 و UNC93B1 وTICAM1 و TRAF3 وTBK1 و NEMO وIRF3 وIFNAR1 وIFNAR2 و STAT1 و STAT2) معروفة بارتباطها بالأشكال الوخيمة من الالتهاب الرئوي بفيروس الانفلونزا والالتهاب الدماغي بفيروس الهربس البسيط [10] وبالتفاعلات الضارة لبعض اللقاحات الفيروسية الحية. وعمل الباحثون على تحليل 656 جينوم لأشخاص مصابين بالالتهاب الرئوي الوخيم لكوفيد-19 ومقارنته بجينوم 534 مصاب لاعرضي أو ذي أعراض خفيفة.

وتم إيجاد الطفرات الوراثية عند 3.2% من المصابين بالأشكال الوخيمة، بينما لم يتم إيجاد أية طفرة عند المرضى اللّاعرضين أو ذوي الأعراض الخفيفة [9]. ولم تتمكن خلايا هؤلاء المرضى من إنتاج الانترفيرون أو مقاومة عدوى SARS-CoV-2 بعد تعريضها للفيروس مخبريا، خلافا لما أظهرته نفس الخلايا من المصابين اللاعرضيين أو ذوي الأعراض الخفيفة [9]. وتؤدي طفرات ست مورثات إلى إضعاف المسالك المعتمِدة على TLR3 و IRF7 لإنتاج الانترفيرون من النوع الأول، بينما تؤدي طفرة المورثتين الأخريَين IFNAR1 و IFNAR2، المسؤولتين عن إنتاج مستقبلة الانترفرون، إلى إضعاف مسالك أخرى تعتمد على كل من IRF9 و STAT1 و STAT2 لتضخيم إنتاج الانترفيرون وتحفيز المناعة المضادة للفيروسات (الشكل 1) [11].

لقد كانت هذه الأنماط الجينية سببًا في تطور كوفيد-19 الشديد عند هؤلاء الأشخاص، مع نسبة أرجحية (OR) مرتفعة تراوحت بين حوالي 5-10 بالنسبة للطفرات ذات الوراثة الجسدية السائدة (AD) إلى حوالي 50-100 بالنسبة للاضطرابات ذات الوراثة الجسدية المتنحية (AR). وتجدر الإشارة إلى أن معظم هؤلاء المرضى الذين وجدت لديهم طفرات جينية لم يصابوا من



الشكل 1 : أهم عناصر الاستجابة المناعية بالانترفيرون ضد عدوى فيروس الانفلونزا [11]

قبل بأية عداوى فيروسية شديدة أخرى [9]، مما يشير الى انتفاذ (penetrance) غير كامل لهذه الاختلالات الوراثية بالنسبة للأمراض التي تسببها الفيروسات الأقل ضراوة من SARS-CoV-2، بما فيها فيروسات الأنفلونزا الموسمية.

القابلية المناعية الذاتية لكوفيد-19 الشديد

قام فريق بحث الائتلاف الدولي لدراسة القابلية الوراثية لكوفيد-19 بدراسة أمصال 987 شخص مصاب بالالتهاب الرئوي الوخيم لكوفيد-19، إضافة إلى مصل 663 شخص مصاب بكوفيد-19 اللاعرضي أو بأعراض خفيفة، بحثا عن وجود أجسام مضادة ذاتية (autoantibodies) موجهة ضد الانترفيرون من النوع الأول، والتي تقوم بكبح قدرته على تحفيز المناعة المضادة للفيروسات [12]. وتم العثور على هذه الأجسام المضادة الذاتية عند 101 (10.2%) من المصابين بكوفيد-19 الوخيم، 93% منهم ذكور بأعمار تتراوح بين 27 و 87 سنة، بينما لم يُعثر عليها في أي من أمصال 663 شخص مصاب بكوفيد-19 الخفيف أو اللاعرضي [12]. وتعتبر هذه الأجسام المضادة الذاتية "المكتسبة" نسخة مظهرية (phenocopy) لبعض الاضطرابات الوراثية الخِلقية، مثل اضطرابات IFNAR1، تكمن وراء كوفيد-19 المهدد للحياة عند على الأقل 3.5% من النساء و 12.5% من الرجال.

وبالرغم من ضعف انتشار هذه العاملين بين الساكنات (تردد أقل من 0.001)، إلا أن تأثيرهما المرتفع يتجاوز حاجز علاقة الارتباط، مما يجعلهما سببين قويين في ظهور كوفيد-19 الشديد عند أشخاص بدون سوابق مرضية. وتساعد هذه الاكتشافات المهمة على فهم آلية الإمراض بكوفيد-19 الشديد، وعلى تطوير سبل تشخيصية وعلاجية جديدة لإدارة عدوى كوفيد-19 الشديدة.

تطبيقات وآفاق علاجية

تُمهد هذه النتائج الأولية الطريق لتشخيص وعلاج نوعيّين لدى الأفراد المصابين. يجب فحص الأشخاص الذين لديهم تاريخ شخصي أو عائلي لردود فعل ضائرة اتجاه اللقاحات الفيروسية الحية أو الالتهاب الدماغي بفيروس الهربس أو الأنفلونزا الحادة وحتى الأمراض الفيروسية الأخرى الوخيمة (بما في ذلك كوفيد-19 الوخيم)، بحثًا عن طفرات وراثية في الجينات المؤطرة للمناعة بالانترفيرون من النوع الأول. قد تكون جرعة من الانترفيرون النوع الأول (IFN-β أو IFN-α2) بالبخاخ أو تحت الجلد مفيدة للمرضى الذين يعانون من هذه الاضطرابات الخِلقية (باستثناء تلك التي تُعيق الاستجابة للإنترفيرون، مثل عوز IFNAR1)، خاصة إذا تم إعطاؤها مبكرًا بعد الإصابة.

ويُعد الكشف عن االأجسام المضادة الذاتية اختبارا أبسط وأسرع من تحليل التسلسل الجيني، يُتيح بدء العلاج المحدد في الوقت الملائم أثناء أو حتى قبل الإصابة. يمكن في هذه الحالة استخدام فصادة البلازما (plasmapheresis) أو استنفاذ الخلايا البائية، رغم أن هذه العلاجات تمثل تحديًا لوجستيًا وليست خالية من المضاعفات، كمنعها لإنتاج الأجسام المضادة لـ SARS-CoV-2. قد يكون العلاج المبكر بالانترفيرون بيتا (IFN-β) واعدا، خاصة وأن الأجسام المضادة الذاتية الموجهة ضد هذا النوع من الانترفيرون لم توجد سوى عند 2% من حاملي الأجسام المضادة الذاتية. ومن التطبيقات المهمة الأخرى لهذا الاختبار فحص واستبعاد المتبرعين بالبلازما الحاملين لهذه الأجسام المضادة الذاتية. كما يمكن من تحديد نسبة انتشارها داخل الساكنات وتوزيعها بحسب العمر والجنس والعِرق، مما سيساعد بدون شك في دراسة مسبباتها.

خلاصة

يمكننا الجزم الآن بوجود علاقة بين عوامل الاختطار والأشكال المهددة للحياة من كوفيد-19، بالرغم من اختلاف تأثيرها وأيضا مدى انتشارها على مستوى الساكنات. وتزيد أكثر العوامل انتشارا، مثل العمر والذكورة، بنسبة متوسطة من خطر الإصابة بكوفيد-19 الوخيم، بينما لا تزيد العوامل الأخرى الأقل انتشارا، كالمراضات المشتركة والمتغيرات الوراثية السكانية والعرقية إلا بنسبة ضعيفة من خطر الإصابات المهددة الحياة. قد يزيد اجتماع هذه العوامل من خطر الإصابة، لكن تأثيرها الفردي يبقى منخفضا بنسبة أرجحية لا تتجاوز 2 في الغالب.

أما الاضطرابات الوراثية الخِلقية والمكتسبة لمناعة الانترفيرون من النوع الأول، النادرة الانتشار على مستوى الساكنات، فتتميز بتأثير جد قوي على خطر التطور الوخيم للمرض (أكثر من 50 ضعف).

وقد ساعدت هذه الاكتشافات المهمة على فهم آلية الإمراض بكوفيد-19 الشديد، والذي يبدو على أنه راجع عند معظم المرضى إلى عدم كفاءة مناعة الانترفيرون من النوع الأول. كما أنها تمثل بوصلة توجه التشخيص والعلاج نحو تدخلات نوعية منقذة للحياة.

المراجع :

1. Zhang, Q., et al., Life-Threatening COVID-19: Defective Interferons Unleash Excessive Inflammation Q. Med (N Y) 2020 Vol. 1 Issue 1 Pages 14-20.
2. Petrilli, C.M., et al., Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ, 2020. 369: p. m1966.
3. Ioannou, G.N., et al., Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection. JAMA Netw Open, 2020. 3(9): p. e2022310.
4. Docherty, A.B., et al., Features of 20 133 UK patients in hospital with covid19- using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ, 2020. 369: p. m1985.
5. Severe Covid, G.G., et al., Genomewide Association Study of Severe Covid19- with Respiratory Failure. N Engl J Med, 2020. 383(16): p. 1522-1534.
6. Golinelli, D., et al., The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. PLoS One, 2020. 15(9): p. e0239508.
7. Pairo-Castineira, E., et al., Genetic mechanisms of critical illness in Covid19-. medRxiv, 2020: p. 2020.09.24.20200048.
8. Casanova, J.L., H.C. Su, and C.H.G. Effort, A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. Cell, 2020. 181(6): p. 1194-1199.
9. Zhang, Q., et al., Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID19-. Science, 2020. 370(6515).
10. Bousfiha, A., et al., Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol, 2020. 40(1): p. 66-81.
11. أحمد عزيز بوصفيحة، عبد الرحمن الرامي، جليلة الباكوري، فاطمة أيلال. القابلية المناعية للنوع الوخيم من كوفيد-19 عند أفراد بدون مراضة. المجلة الصحية المغربية، ع 27، ص 61-60.
12. Bastard, P., et al., Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID19-. Science, 2020. 370(6515).