

# الفحوصات المخبرية للأخطاء المناعية الخلقية

## Laboratory Investigation of Inborn Errors of Immunity

### ملخص

لقد أسمهم التحقيق المخبري في الأخطاء المناعية الخلقية (IEI) بشكل كبير في تعزيز قدرتنا على كشف هذه الأعوaz في مراحل مبكرة وبدرجة أعلى من الدقة، مما أدى إلى علاجات أكثر فعالية وتحسن في مآل المرضي. تشكل الفحوصات الأولية، مثل تعداد الدم الكامل، وقياس مستويات الغلوبولينات المناعية، والاختبارات المصلية بعد التلقيح، أدوات أساسية للتقييم الأولي. وقد تشمل الفحوصات الأولية الإضافية، حسب السياق السريري، قياس IgE، ودراسة مكونات المتممة (NBT، C3، C4، CH50، AP50)، بالإضافة إلى الاختبارات الوظيفية مثل اختبار زرقة التترازوليوم (NBT) أو اختبار ثانئ هيدرو الرودامين (DHR)، والتي تساعد على كشف أعوaz مناعية محددة. ومن المهم التأكيد على أن النتائج الطبيعية في الفحوصات الأولية لا تتفق وجود خلل مناعي. أما فحوصات الخط الثاني، فتشمل تقنيات متقدمة مثل التوصيف المناعي للمفاوي، الذي يسمح بالكشف عن اضطرابات في الفئات الفرعية للخلايا المفاوية، وفي التعبير عن الواسمات السطحية، وفي الوظيفة الخلوية. كما تساهم اختبارات تكاثر الخلايا المفاوية في تقييم كفاءة الاستجابة المناعية. ويستلزم التفسير الدقيق لهذه الفحوصات مراعاة المظاهر السريرية وسُنّ المريض والسياق الإنثائي. وعلى الرغم من أن تقنيات التسلسل الجيني عالية الإنتاجية قد أحدثت ثورة في هذا المجال، فإن الفحوصات البيولوجية تظل ضرورية، ليس فقط لتوجيه اختبار الجينات المرشحة، بل أيضًا لتأكيد الأثر الوظيفي للطفرات المكتشفة. ومن خلال دمج الفحوصات الأساسية والمتقدمة، يمكن للأطباء اعتماد مقاربة تشخيصية شاملة، تُسهم في التعرف المبكر على الأخطاء المناعية الخلقية، وتحقيق رعاية أكثر دقة وتكيفًا مع كل حالة.

**الكلمات المفتاحية:** الأخطاء المناعية الخلقية، الفحوصات المخبرية، الفحوصات الأولية، الفحوصات المتخصصة، التوصيف المناعي، الوظيفة الخلوية.

### Abstract

The laboratory investigation of inborn errors of immunity (IEI) has significantly enhanced our ability to detect these disorders earlier and with greater accuracy, leading to more effective treatments and improved patient outcomes. First-line laboratory tests, such as complete blood count, immunoglobulin quantification, and post-vaccination serologies, serve as essential tools for initial assessment. Depending on the clinical context, additional first-line tests may include IgE measurement, complement studies (C3, C4, CH50, AP50), and functional assays such as the nitroblue tetrazolium (NBT) or dihydrorhodamine (DHR) tests, which help uncover specific immune deficiencies. Importantly, normal findings in initial screening tests do not exclude the presence of an immunodeficiency. Second-line investigations involve more advanced techniques, such as lymphocyte phenotyping, which allows for the identification of abnormalities in lymphocyte subsets, surface marker expression, and cellular function. Lymphocyte proliferation assays further contribute to evaluating immune cell response. Accurate interpretation of these tests requires careful consideration of the clinical presentation, the patient's age, and the infectious context. While high-throughput genetic sequencing technologies have revolutionized the field, biological investigations continue to be essential,



إيمان بن مصطفى

أستاذة علم المناعة  
معهد باستور تونس - قسم  
علم المناعة  
كلية الطب - جامعة تونس  
المنار، تونس

not only for guiding genetic testing of candidate genes but also for validating the functional consequences of identified mutations. By integrating both basic and specialized tests, clinicians can establish a comprehensive diagnostic approach that facilitates earlier recognition and more personalized management of patients with inborn errors of immunity.

**Keywords:** Inborn Errors of Immunity (IEI), laboratory investigations, primary screening, specialized tests, immunophenotyping, cellular function.

## قياس الغلوبولينات المناعية واستجابة الأجسام المضادة

أما قياس الغلوبولينات المناعية فيجب تفسيره وفق القيم المرجعية الخاصة بالعمر، لا سيما في مرحلة الطفولة المبكرة. إذ يُساعد القياس الكمي لمستويات IgG و IgA و IgM في تشخيص أعراض الأجسام المضادة (Antibody) Deficiencies)، وقد ترتفع هذه المستويات في بعض الأمراض مثل الداء الحبيبي المزمن (Chronic Granulomatous Disease) أو التكاثر اللمفافي بالمناعة الذاتية (Autoimmune) (Lymphoproliferation

وبالنسبة لتقدير الأجسام المضادة النوعية، يُوصى باختبار استجابات ما بعد التلقيح (Post-vaccination Antibody Testing) كمؤشر نوعي على فعالية الاستجابة المناعية التكيفية، على أن يُؤخذ توقيت التلقيح الأخير وآخر جرعة معززة من اللقاح بعين الاعتبار عند تفسير النتائج.

## الفحوصات إضافية أولية بحسب السياق السريري

إلى جانب الفحوصات الأساسية، قد تستدعي بعض الحالات السريرية إجراء تحاليل إضافية ضمن الفحوصات الأولية، ومنها:

- قياس إجمالي IgE: يُعد مفيداً في حالات الاشتباه بمتلازمة جوب-باكلي (Job-Buckley Syndrome)، حيث يُظهر المرضى عادة مستويات مرتفعة من IgE مصحوبة بفرط اليوزينيات وعدوى جلدية متكررة.
- قياس مكونات المتممة (Complement): تُستخدم في تقييم حالات العدوى المتكررة بالجراثيم المختلفة، مثل المكورات السحائية والمكورات الرئوية والمستدمية النزلية. ويُوصى

بـ (Leukocyte Formula) استناداً إلى القيم المطلقة (Absolute Counts) معأخذ عمر المريض بعين الاعتبار، خصوصاً فرط اللمفاويات (Physiological Lymphocytosis) لدى الرضيع. فمثلاً، من المتوقع أن يكون لدى حديثي الولادة أكثر من 3000 خلية لمفاوية/مم<sup>3</sup>. وقد يُظهر تعداد الدم ما يلي:

- نقص اللمفاويات (Lymphopenia): يستدعي البحث عن عوز المناعة الخلوية المعتمد على الخلايا التائية.
- تكاثر اللمفاويات (Lymphocytosis): قد يدل على متلازمات التكاثر اللمفافي مع أمراض المناعة الذاتية (Autoimmune)

(Lymphoproliferative Syndromes).  
• نقص العدّلات (Neutropenia): إذا كانت مزمنة، ولم تُكتشف أجسام مضادة ذاتية، يُوصى حينها بالبحث عن أسباب وراثية عبر فحص النخاع العظمي والفحوصات الجينية.

- تكاثر العدّلات (Neutrophilia): قد يعكس اضطراباً في هجرة الكريات البيضاء (Leukocyte Adhesion Defects).
- فقر الدم (Anemia) و/أو نقص الصفيحات (Thrombocytopenia): قد يكون ناتجاً عن أمراض مناعية ذاتية مرافق لعوز مناعي.

• فرط اليوزينيات (Eosinophilia): قد يشير إلى متلازمة جوب-باكلي (Job-Buckley Syndrome).

كما يجب إجراء مسحة دموية محيطية (Peripheral Blood Smear) بالتزامن مع تعداد الدم، إذ قد توفر معلومات رئيسية، مثل وجود أجسام جولي (Howell-Jolly Bodies) التي تشير إلى غياب الطحال (Asplenia)، أو صغر حجم الصفيحات في متلازمة ويسكوت-ألدريتش (Wiskott-Aldrich Syndrome).

## مقدمة

هناك عدة عوامل قد تُثير الشك في وجود عوز مناعي (Immunodeficiency)، وتستدعي إحالة المريض إلى أخصائي مناعة لإجراء الفحوصات الالزامية. وتُعدّ الفحوصات المخبرية، إلى جانب التقنيات الحديثة، أدوات بالغة الأهمية في الكشف عن هذه الاضطرابات، مما يُسهم في مساعدة المريض وتحسين جودة حياته. تمثل الاستراتيجية التشخيصية لأمراض ضعف المناعة الأولي (Primary Immunodeficiencies) في مرحلتين أساسيتين: الفحوصات الأولية (PIDs) وفحوصات الخط الثاني.

## الفحوصات الأولية

تُعدّ الفحوصات الأولية أدوات أساسية، بسيطة وفعالة، لتوجيه الشك نحو احتمال وجود عوز Inborn Error of Immunity (IEI) قبل إحالة المريض إلى أخصائي في علم المناعة. وتشمل هذه الفحوصات:

- تعداد الدم الكامل مع التعداد التفريقي Complete Blood Count with (Differential).
- قياس مستويات الغلوبولينات المناعية (IgG, IgA, IgM).
- تقييم الأجسام المضادة النوعية وإنتاجها بعد التلقيح (Specific Antibody Responses).

## تعداد الدم الكامل

يحظى تعداد الدم الكامل بأهمية سريرية كبيرة، إذ يُتيح تقييم عدد الخلايا اللمفافية (Lymphocytes)، والعدّلات (Neutrophils)، والصفائح (Platelets)، ومستوى الهيموغلوبين (Hemoglobin)، ويجب تفسير صيغة الكريات

في تشخيص القابلية الوراثية للإصابة بأمراض المتفطرات (Mycobacterial Diseases)، لا سيما عند الاشتباه في متلازمة القابلية المندلية Mendelian (Susceptibility to Mycobacterial Disease, MSMD). ويتم ذلك عبر تحفيز الخلايا المتفطرة بعدة محفزات، ثم قياس إفراز الإنترفيرون-غاما أو فسفرة STAT1/STAT4 داخل الخلايا. ووفقاً للنمط الخلوي أو الإفراز الناتج، يمكن توجيه الشك نحو خلل في أحد مكونات هذا المحور، وبالتالي الاشتباه في الجين المسبب للعوز. ومن بين الأدوات السريعة، يستخدم قياس مستوى IFN- $\gamma$  في بلازما المريض، والذي يُسهم في كشف حالات العوز الكامل في IFN- $\gamma$ R1 أو IFN- $\gamma$ R2 لدى الأطفال الصغار، وهي من أخطر أشكال خلل هذا المسار. ورغم أهميتها، أصبحت هذه الاختبارات تُجرى بشكل نادر ومتقطعاً، وتُستخدم أساساً في الحالات الحادة والطارئة، حيث يكون التشخيص السريع ضرورياً لاتخاذ قرارات علاجية عاجلة. كما تُستخدم لاحقاً لتأكيد الأثر الوظيفي لطفرات جينية جديدة تم اكتشافها.

## الخاتمة

تُعدّ الفحوصات المخبرية حجر الزاوية في تشخيص الأخطاء المتناعية الخلقية، إذ تُساعد في كشف العيوب المتناعية، وتحديد الآليات المرضية المحتملة، وتوجيه الفحوصات الجينية، فضلاً عن تقديم الاستشارة الوراثية المناسبة للعائلات. لكن هذه الفحوصات تتطلب تفسيراً دقيقاً للنتائج في ضوء السياق السريري، والعمر، والتاريخ المرضي. ومع تطور تقنيات مثل التدفق الخلوي (Flow Cytometry) وتسلسل الجينوم عالي الإنتحالية (High-Throughput Sequencing)، أصبح التشخيص أكثر دقة، مما يُمكّن من بدء العلاج في مرحلة مبكرة وتحسين جودة حياة المريض وتقليل المضاعفات. ولا ينبغي استبعاد وجود عوز مناعي خلقي بناءً فقط على نتائج طبيعية في الفحوصات الأولية؛ إذ تبقى الفحوصات البيولógية ضرورية لتوجيه الدراسة الجينية من جهة، ولتأكيد الطفرات وراثياً ووظيفياً من جهة أخرى.

(Markers)؛ ويُقصد بها البحث عن غياب أو خلل في تعبير جزيئات سطحية محددة على الخلايا المتفطرة، ويُعدّ نقص التعبير عن جزيئات معقدة HLA (class II deficiency) مثلاً بارزاً على ذلك، إذ تكون هذه الجزيئات غائبة تماماً عن سطح الخلايا المتفطرة والكريات البيض وحدات النواة، سواء في الحالة القاعدية أو بعد التحفيز بالمحفزات الميتوجينية مثل الفيتوهيماجلوبتين (PHA)، وبعدها النمط من الاضطراب شائعاً في شمال إفريقيا.

تقييم الوظيفة الخلوية: ويشمل على سبيل المثال تحويل فسفرة STAT3 بعد التحفيز بالإنتروكين 6 (IL-6) في حالات الاشتباه بمتلازمات مرتبطة بمسار STAT3، أو تقييم مقاومة الخلايا المتفطرة للموت البرمجي (Apoptosis Resistance)، حيث يُظهر المريض في هذه الحالة نسبة مترادفة من الخلايا المبرمجية للموت بين المحفزات المحفزة وغير المحفزة، مما يُشير إلى وجود خلل في آلية الموت الخلوي البرمجي، وهو ما يلاحظ عادة في متلازمات التكاثر المتفطري المناعي الذاتي (Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes).

## اختبار تكاثر المتفطريات

على الرغم من العدد الطبيعي للخلايا المتفطرة والفتات الفرعية المختلفة، قد يكون العوز المناعي الأولي مرتبطة بخلل نوعي (Qualitative Defect) وليس كمياً. ويمكن تقييم وظيفة الخلايا المتفطرة على الرغب من تكاثر الخلايا على التحول إلى أرومدة طففية (Lymphoblasts) والتكاثر بعد التحفيز بواسطة محفزات ميتوجينية (Mitogens) أو مستضدات محددة (Antigens). ويتم الكشف عن التكاثر باستخدام إدماج واسم مشع مثل الشيميدين ثلاثي التريتنيوم ( $^{3}H$ -thymidine)، أو عبر تقنية تتبع انقسام الخلية باستخدام صبغة Carboxyfluorescein Succinimidyl (CFSE) Ester، وهي طريقة كمية حديثة أكثر أماناً ودقة.

## استكشاف المحور IFN- $\gamma$ / IL-12

تُستخدم الاختبارات الوظيفية المرتبطة بمحور الإنترولوكين 12/ الإنترفيرون-غاما (IL-12/IFN- $\gamma$ ) دراسة تعبير الواسمات السطحية (Surface) في

باجراء قياس كمّي للمكونين C3 و C4، إلى جانب تقييم النشاط الوظيفي عبر اختبارات AP50 و CH50، مما يسمح بتحليل المسارات الثلاثة للمتممة: الكلاسيكي، البديل، والمشتراك. يساعد تفسير هذه النتائج في توجيه التشخيص بسهولة.

- اختبار الانفجار التأكسدي (Oxidative Burst Test) لكريات الدم البيضاء متعددة النوى: يُجرى عند الاشتباه بالداء الحبيبي المزمن Chronic Granulomatous Disease، خصوصاً في حال تكرار العدوى البكتيرية والفطرية، لا سيما الناتجة عن المكونات القيحية أو الأسبيرجيلوس. يتم تقييم وظيفة العدالت من خلال اختبار NBT شبه الكمي بواسطة المجهر الضوئي أو اختبار DHR الكمي باستخدام تقنية التدفق الخلوي Flow Cytometry، والذي يُعدّ أكثر دقة في تأكيد التشخيص.

## فحوصات الخط الثاني (الفحوصات المتخصصة)

في حال وجود خلل في الفحوصات الأولية، أو حتى إذا كانت طبيعية ولكن مع اشتباه سريري قوي، يُوصى بإجراء فحوصات الخط الثاني. وتشمل هذه الفحوصات التوصيف المناعي للخلايا المتفطرة باستخدام تقنية التدفق الخلوي واختبار تكاثر المتفطريات Lymphocyte Proliferation (Assay) والاختبارات الوظيفية لتقدير الأعواد في المحور IL-12/IFN- $\gamma$ .

### تقنية التدفق الخلوي:

يشكّل التوصيف المناعي للخلايا المتفطرة باستخدام التدفق الخلوي أداة مركبة لفهم الخلل المناعي النوعي. ويشمل هذا التقديم:

تحليل النسب المئوية والقيم المطلقة للثبات الفرعية المتفطرة (T و B و NK)، باستخدام أنابيب TruCount™ عبر تقنية التدفق الخلوي. ويجب تفسير النتائج استناداً إلى القيم المرجعية العمريّة، نظراً لوجود فروط متفطريات فيزيولوجي طبيعي خلال مرحلة الطفولة، لا سيما في الخلايا المتفطرة B.