

كيف تتصفح التصنيف الظاهري لسنة 2024 الصادر عن لجنة الخبراء التابعة للاتحاد الدولي لجمعيات المناعة

How to navigate through the IUIS phenotypic classification ?

ليلى جدان¹، عبد الرحمان منذر²، أحمد عزيز بوصفيحة^{2,3}

1. المختبر الوطني محمد السادس للتحاليل الطبية (LNM6)، مؤسسة محمد السادس للعلوم والصحة، الدار البيضاء، المغرب

2. مختبر المناعة السريرية والالتهاب والحساسية LICA، كلية الطب والصيدلة، جامعة الملك الحسن الثاني، الدار البيضاء، المغرب

3. قسم الأمراض المعدية لدى الأطفال والمناعة السريرية، مستشفى ابن رشد، الدار البيضاء 3 قسم الأمراض المعدية لدى الأطفال والمناعة السريرية، مستشفى ابن رشد، الدار البيضاء.

مستشفى الهاروشي، كلية الطب ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب

ملخص

تشمل الأخطاء المناعية الخلقية أكثر من 559 اضطرابًا ناتجًا عن عيوب وراثية تؤثر في المناعة الخلقية والتكيفية وتنظيمها. تتسبب هذه العيوب في قابلية أكبر للإصابة بالعدوى، وأمراض المناعة الذاتية، والحساسية، والأورام. بفضل تقنيات تسلسل الجينوم الحديثة، يتزايد عدد الاضطرابات المكتشفة، بما يشمل النادرة والشائعة منها. في عام 2024، أُضيف 67 اضطرابًا جديدًا إلى تصنيف الاتحاد الدولي لجمعيات المناعة. يعتمد التشخيص الآن على تصنيف ظاهري منظم في شكل خوارزميات، متاح أيضًا على الهواتف الذكية. رغم ندرتها الفردية، تُشكل هذه الحالات عبئًا صحيًا كبيرًا. ترتبط هذه الاضطرابات بطفرات تؤثر على التعبير البروتيني ووظائفه. وقد ساعدت الدراسات الجينية والوظيفية في فهم الجهاز المناعي وتطوير علاجات مستهدفة. يهدف التصنيف الجديد إلى تسهيل التشخيص السريري لجميع الأطباء.

الكلمات المفتاحية: العيوب المناعية الخلقية (IEI)، ضعف المناعة الأولي، اضطرابات مناعية وراثية، تصنيف IUIS 2024، تسلسل الجيل التالي.

Abstract

Human inborn errors of immunity (IEI) includes a large group of 559 disorders resulting from genetic defects that compromise innate and adaptive immunity, non-hematopoietic cell-mediated immunity, as well as immune regulation. Patients can present with increased susceptibility to a broad or narrow spectrum of infectious diseases, as well as autoimmune, autoinflammatory, allergic and/or malignant diseases. The number of disorders being discovered is growing at an unprecedented rate since the development of Next-Generation sequencing, including not only rare but also common genetic defects.



ليلى جدان

المختبر الوطني محمد السادس للتحاليل الطبية (LNM6)، مؤسسة محمد السادس للعلوم والصحة، الدار البيضاء، المغرب

In 2024, the International Union of Immunological Societies (IUIS) expert committee on IEI added 67 novel monogenic defects and 2 phenocopies in the classification. Since 2013, the IUIS IEI expert committee has periodically published an updated phenotypic classification of all these disorders, which facilitates the diagnosis of these conditions worldwide. Organized as diagnostic algorithms, this phenotypic classification was also adapted for smartphone applications.

Here, we present the 2024 update of the phenotypic classification of IEI reported and evaluated until June 2024. This decision-tree based process is aimed at physicians, regardless of their expertise in and knowledge of IEI. Its purpose is to guide the physician toward the most probable diagnosis based on the clinical and laboratory features of their patient. Some changes have been done since the last update, to facilitate the navigation through this classification. Based on some clinical cases, we'll show how to navigate through this new version of the phenotypic classification, to find the right diagnosis.

Keywords: Inborn errors of immunity, primary immunodeficiency, genetic immune disorders, IUIS 2024 classification, next-generation sequencing

مقدمة

إن الأخطاء المناعية الخلقية لدى الإنسان عبارة عن مجموعة كبيرة من 559 اضطراباً ناتجة عن عيوب وراثية تضر بالمناعة الخلقية والتكيفية، والمناعة غير المرتبطة بالخلايا المكونة للدم، وكذلك تنظيم المناعة. يمكن أن يظهر لدى المرضى قابلية متزايدة للإصابة بمجموعة واسعة أو ضيقة من الأمراض المعدية، بالإضافة إلى أمراض المناعة الذاتية والالتهابات الذاتية والحساسية والأمراض الخبيثة. يتزايد عدد الاضطرابات التي يتم اكتشافها بمعدل غير مسبوق منذ تطوير تسلسل الجيل التالي، بما في ذلك ليس فقط العيوب الوراثية النادرة ولكن أيضاً العيوب الوراثية الشائعة.

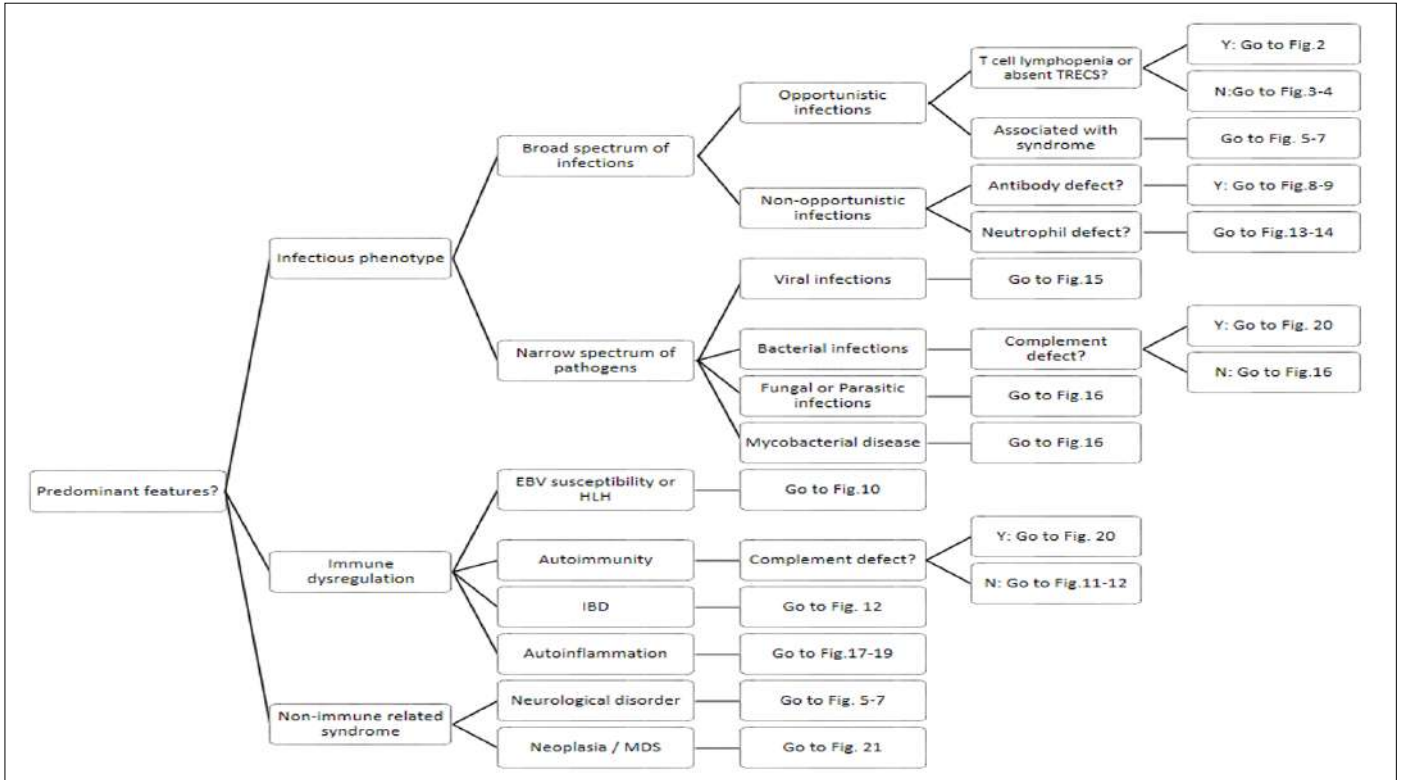
في عام 2024، أضافت لجنة خبراء الاتحاد الدولي لجمعيات المناعة (IUIS) المعنية بالاضطرابات الوراثية أحادية الجين الجديدة 67 عيباً أحادي الجين و2 من العيوب الظاهرية في التصنيف. منذ عام 2013، نشرت لجنة خبراء الاتحاد الدولي لجمعيات المناعة في الاتحاد الدولي للمجموعات المناعية تصنيفاً ظاهرياً محدثاً لجميع هذه الاضطرابات بشكل دوري، مما يسهل تشخيص هذه الحالات في جميع أنحاء العالم. وقد تم تنظيم هذا التصنيف الظاهري كخوارزميات تشخيصية، كما تم تكييف هذا التصنيف الظاهري لتطبيقات الهواتف الذكية.

في تأكيد أو مراجعة ما تم التوصل إليه من خلال نماذج الفئران، كما قدمت رؤى جديدة حول وظائف البروتينات في المسارات المناعية المختلفة والخلايا المناعية المحددة. ومن خلال الربط بين العيوب الجينية الأحادية المحددة والأنماط السريرية لاضطرابات المناعة، تمثل حالات ضعف المناعة الأولي نماذج متميزة لفهم الجهاز المناعي البشري، وقد أطلق عليها في هذا السياق "تجارب الطبيعة". كما كشفت هذه الحالات عن آليات نشوء الأمراض، وأتاح تطوير علاجات تستهدف جينات أو مسارات معينة لعلاج أمراض نادرة وشائعة على حد سواء، وأسست لفهم جوانب أساسية في علم المناعة البشري. وبالتالي، فقد أسهمت دراسة ضعف المناعة الأولي بشكل كبير في التقدم العميق في الطب الجزيئي وبيولوجيا الإنسان.

نقدم هنا تحديث 2024 لتصنيف النمط الظاهري للتصنيف الظاهري IEI الذي تم الإبلاغ عنه وتقييمه حتى يونيو 2024، وتستهدف هذه العملية القائمة على شجرة القرار-الأطباء، بغض النظر عن خبرتهم ومعرفتهم في IEI. والغرض منها هو توجيه الطبيب نحو التشخيص الأكثر احتمالاً بناءً على السمات السريرية والمخبرية لمريضه. تم إجراء بعض التغييرات منذ التحديث الأخير، لتسهيل التنقل عبر هذا التصنيف. واستناداً إلى بعض الحالات السريرية، سنوضح كيفية التنقل

على الرغم من أن حالات ضعف المناعة الأولي الفردية (IEI) نادرة، فإنها كمجموعة ليست كذلك، وتمثل عبئاً صحياً كبيراً. فقد أفادت دراسة حديثة بأن معدل حدوث ضعف المناعة الأولي في الولايات المتحدة الأمريكية يبلغ 6 حالات لكل 10,000 شخص. وتكمن الأسباب الوراثية وراء هذه الحالات من خلال تغييرات في المنتج الجيني المُشَفَّر، مثل إلغاء (كلي) أو تقليل (جزئي) في التعبير البروتيني، أو التغيير في وظيفة البروتين الجوهرية (زيادة أو فقدان في الوظيفة)، أو اكتساب وظائف جديدة (وظائف مغايرة). تعتمد آليات المرض في حالات ضعف المناعة الأولي على طبيعة الطفرة الوراثية وطريقة توارثها. فالتغيرات الأحادية الأليل قد تسبب المرض من خلال نقص الجرعة الجينية، أو السيادة السلبية، أو زيادة الوظيفة. أما الطفرات الوراثية ثنائية الأليل (مثل الطفرات المتجانسة أو المتغايرة المركبة) فغالباً ما تؤدي إلى صفات متنحية جسمية ناتجة عن فقدان التعبير الجيني، أو فقدان الوظيفة، أو زيادة الوظيفة، أو ظهور وظيفة مغايرة للبروتين المُشَفَّر. كما أن الصفات المرتبطة بالكروموسوم X تظهر نتيجة طفرات فقدان أو زيادة الوظيفة في الجين الموجود على الكروموسوم X، سواء في الحالة النصفية لدى الذكور، أو في الحالة المتجانسة لدى الإناث.

وقد ساعد الفحص الجيني الدقيق والدراسات الوظيفية لحالات ضعف المناعة الأولي الفردية



الشكل 1: خوارزمية تصنيف الأخطاء المناعية الخلقية حسب السمات السريرية - إصدار TUIS 2024

Decision tree orienting through IEI classification categories. EBV: Epstein-Barr virus; HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis; IBD: inflammatory bowel disease; MDS: myelodysplasia; N: No; TRECS: T cell receptor excision circles; Y: Yes.

- نقص المناعة المشترك: تم تحديد طفرات جديدة في الجينات التالية: IRF4, NFATC1, PRIM1, FOXI3, POLD3, NUDCD3, PSMB10.
- نقص المناعة المشترك مع سمات متلازمة: تم تحديد أسباب جديدة تشمل الطفرات السالبة المهيمنة (DN) في IKZF2، بالإضافة إلى طفرات في GINS4, STAT6-GOF, SLC19A1, SGPL1, PTCRA, FLT3L, ITPR3, RECQL4.
- نقص الخلايا البائية، اللاغلوبولينيميا أو نقص الغلوبولين المناعي: تم تحديد طفرات في PAX5, KARS1.
- اختلال التنظيم المناعي: تم التعرف على طفرات جديدة في CD274 (PDL1), TLR7, GOF, UNC93B1 GOF, TRAF3, CBLB, PLCG1, SH2B3, ARPC5, NFATC2, DOCK11, RHBDF2, LACC1, ERN1, NBEAL2, IL27RA, TNFSF9, DPP9, GIMAP6.

تُعرض أسماء الأمراض باللون الأحمر، وتُعرض أسماء الجينات بخط مائل عريض. تمت إضافة علامة نجمة للإشارة إلى الاضطرابات النادرة جدًا (أقل من 10 حالات موثقة حتى الآن). ومع ذلك، ينبغي أن يأخذ القارئ في الاعتبار أن بعض الجينات لم تُوصف إلا مؤخرًا جدًا، وأن الانتشار الحقيقي لحالات ضعف المناعة الأولي الفردية لا يزال غير معروف. كما أُضيفت نجمتان مزدوجتان في الحالات التي لم يُبلغ فيها سوى عن حالة واحدة، أو عائلة واحدة حتى الآن. وفي مثل هذه الحالات، يصعب التأكد مما إذا كان النمط الظاهري الملاحظ يمكن تكراره في مرضى آخرين يعانون من نفس الخلل، أو إذا كان ذلك عرضًا غير نمطي.

النتائج

1. العيوب المناعية الأولية الجديدة

منذ التحديث الأخير في عام 2022، تم اكتشاف عيوب جينية جديدة في معظم فئات العيوب المناعية (IEIs)، وتشمل الأسباب الجديدة ما يلي:

عبر هذه النسخة الجديدة من التصنيف الظاهري لإيجاد التشخيص الصحيح.

المنهجية

تم تضمين جميع الاضطرابات المدرجة في التحديث الصادر عام 2024 لتصنيف النمط الجيني لضعف المناعة الأولي وفقًا للاتحاد الدولي لجمعيات المناعة (IUIS) ضمن خوارزميات نمطية مخصصة لكل واحدة من المجموعات التسع الرئيسية للتصنيف، نشير أنه تم دمج أمراض التشابه الظاهري "Phenocopies" في الأماكن المناسبة لها داخل المجموعات التسع. وقد استُخدم نفس اللون لكل مجموعة من الحالات المتشابهة. وبالنظر إلى العدد المتزايد من الأمراض بشكل أسّي، فقد تم اقتراح شجرة القرار لتسهيل تصفح التصنيف والتوجه بطريقة سلسلة نحو التشخيص المحتمل (الشكل 1). كما تم تقسيم بعض الفئات إلى شكلين أو ثلاثة أشكال فرعية لعرض المعلومات بشكل أوضح وأكثر فائدة.

I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity. (a) Severe Combined Immunodeficiencies (SCID), defined by CD3 T cell lymphopenia. Low TRECS ^v			
CD19 NL : SCID T- B+		CD19 ↓ : SCID T-B-	
SCID T-B+NK+	SCID T-B+NK-	SCID T-B-NK+	SCID T-B-NK-
IL7Rα . IL7R AR. # 608971	Coronin-1A def*. CORO1A AR. # 615401 Detectable thymus	γc def. IL2RG	ADA def. ADA AR # 102700 Chondrosteral dysplasia, cognitive defects. Progressive disease
No γ/δ T cells: CD35* . CD3D AR # 615617 CD3e* . CD3E AR # 615615 CD3ζ** . CD3Z AR # 610163	PAX1 def*. PAX1 AR (LOF) # 615560 Omenn's-like syndrome . Tc deficiency not corrected by HSCT despite donor chimerism. NI IgM, ↓ IgA, NI to ↑ IgE.	XL, CD 132 def # 300400	RAG 1/2 def (RAG1/ RAG2) AR # 601457 + Radiation sensitivity DCLRE1C def DCLRE1C AR (ARTEMIS). # 602450
NI γ/δ T cells : CD45* PTPRC AR # 619924	LCP2/SLP76 def**. SLP76 AR (LOF) # 619374 Autoimmunity, ↑ IgM, ↓ IgA.	JAK-3 def . JAK3 AR, CD 132+ # 600802	Activated Rac2 defect*. RAC2, AD GOF. # 618986 Lymphoproliferation, neutropenia.
LAT def* . LAT AR. # 602354 Typical SCID or CID. High Ig.	Winged helix def*. FOXN1. AR # 601705 Congenital thymic aplasia.	DNA ligase IV def . LIG4 AR # 606593 CERNUNNOS /XLF def* . NHEJ1 AR. # 611291 - Without facial dysmorphism: DNA PKcs def*. PRKDC AR # 615966 Variable ig levels	Omenn Sd (hypomorphic mutations) # 603554 Erythroderma, Alopecia, Adp, HSM, Eo ↑, IgE ↑ NUDCD3 def. NUDCD3 AR. Abnormal VDJ recombination PSMB10 AD. # 620807 POLD3 AR. # 620869. Athymia, global developmental delay
	ITPKB def**. ITPKB AR * 147522 Panleukopenia, anemia, thrombocytopenia. NI IgM, IgA; ↓ IgG.		

الشكل 2: تصنيف العوز المناعي المشترك الحاد SCID – إصدار IUIS 2024

SCID classification based on T, B, NK cell phenotype and genetic defects. Severe combined immunodeficiencies (SCID) defined by T cell lymphopenia. *T cell lymphopenia in SCID is defined by CD3 T cells <300/ l. Ab: antibody; AD: autosomal dominant inheritance; AD DN: autosomal dominant inheritance with dominant negative effect; ADA: adenosine deaminase; Adp: adenopathies; Ag: antigen; AR: autosomal recessive; 2m: -2 microglobulin; Bc: B cells; CD: cluster of differentiation; CID: combined immunodeficiency; def: deficiency; EBV: Epstein-Barr virus; Eo: eosinophils; GOF: gain-of-function mutation; HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis; HPV: human papillomavirus; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; HSM: hepatosplenomegaly; Ig: immunoglobulins; LOF: loss-of-function mutation; MHC: major histocompatibility complex; NL: normal; NK: natural killer cells; PRCA: pure red cell aplasia; SCID: severe combined immunodeficiency; SLE: systemic lupus erythematosus; Tc: T cells; TCR: T cell receptor; T_{EM}: effector memory T cells; T_{EMRA}: effector memory T cells expressing CD45RA; Tfh: follicular helper T cells; TREC: T cell receptor excision circles; Treg: regulatory T cells; XL: X-linked inheritance.

لجميعيات المناعة من خلال تقديم مثال تطبيقي:
رضيع عمره 3 أشهر، أُحيل إلى وحدة الأمراض المناعية بسبب:
- إسهال مزمن
- عدوى فيروسية متكررة (عدوى رئوية، وعدوى فموية بالكانديدا)
- نقص في الوزن وتأخر في النمو
- غياب خلايا CD3 T منخفض جدًا
- عدد طبيعي من خلايا CD19 B
- خلايا NK غير موجودة (-NK)
- مستوى TREC منخفض جدًا

طريقة تصفح الخوارزمية (الشكل 1):

1. السؤال الرئيسي: Predominant features?

وحمى، لكن تم إدراجها كمرض جديد في هذا التحديث بعد وصف طفرات DN مرتبطة بنمط التهاوي ناتج عن فرط تنظيم TLR7 وزيادة إفراز الإنترفيرونات.
• فشل نخاع العظم: تشمل الطفرات الجديدة .SNM1B، DUT، RAD50
• التشابه الظاهري "Phenocopies" : تشمل متغيرًا جسيديًا في JAK1، وأجسامًا مضادة ذاتية ضد IL-27.
2. مثال تطبيقي:

نعرض عليكم طريقة تصفح خوارزميات التصنيف النمطي لعام 2024 الصادر عن الاتحاد الدولي

• نقص العدلات (النيتروبينيا): تشمل الطفرات الجديدة DBF4، SRP19، SRPRA، CCR2.
• عيوب المناعة الخلقية المؤدية إلى القابلية للعدوى البكتيرية أو الخلقية: تشمل الأسباب الجينية الجديدة للعدوى الخلقية/البكتيرية OAS1، IRF1، MCTS1 OAS2، RNASEL، RIPK3، MD2، TLR4، GTF3A، IKBKE.
• الاضطرابات الذاتية/الالتهابية الذاتية: تم تحديد طفرات جديدة في STAT4 GOF، PMVK، ALPK1، LYN، SHARPIN، وقد وُصفت سابقًا طفرات فقدان الوظيفة المتغايرة في RELA كمسببة لالتهاب مخاطي جلدي

ضعف المناعة الأولي. وهدفنا هو مساعدتهم في الوصول إلى تشخيص محتمل للمرضى الذين يُظهرون سمات سريرية أو بيولوجية تدعو إلى الاشتباه بوجود ضعف مناعي، وتوجيههم في خطوات الفحص والاستكشاف لهؤلاء المرضى.

المراجع

1. Bousfiha A, Moundir A, Jeddane L, Tangye SG, Picard C, et al. The 2024. Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. Journal of Human Immunology. 2025; In press.
2. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2022;42:1508–20.
3. Moundir A, Aissaoui O, Akhrichi N, et al. Application of whole-exome sequencing to predict inborn errors of immunity in pediatric severe infections and sepsis. Clin Exp Immunol. 2025;219(1)
4. Aissaoui O, Moundir A, Drissi Boughanbour A, et al. Prevalence of pathogenic variants of inborn errors of immunity in critically ill children admitted to the pediatric intensive care unit for sepsis: A Moroccan cohort study. Tunis Med. 2025;103(1):93-97.

الحالات غير النمطية المرتبطة بطفرات ناقصة الوظيفة (هيبومورفيك)، أو حتى طفرات مكتسبة لوظائف جديدة (نيو مورفيك)، أو نفاذية غير مكتملة للتأثيرات الجينية.

قد يكون النمط السريري للمرضى المصابين بضعف المناعة الأولي متغيراً بدرجة كبيرة. ويرتبط ذلك بالتأثيرات متعددة الجوانب للعوامل الوراثية، والعلاقة المعقدة بين النمط الجيني والنمط الظاهري، وهي علاقة قد لا تُفهم بشكل كامل عند أول وصف لهذه الكيانات المرضية الوراثية. لذا، من الضروري توخي الحذر عند الاعتماد على منشورات أولية لا توثق سوى حالة واحدة أو عدد قليل من الحالات.

الخلاصة

يمثل هذا التصنيف النمطي لحالات ضعف المناعة الأولي مرجعاً تشخيصياً يُكمل التصنيف الجيني الصادر عن الاتحاد الدولي لجمعيات المناعة (IUIS) لعام 2024. وقد تم تصميم هذه الأشكال كأدوات تشخيصية موجهة وسهلة الاستخدام، مخصصة للأطباء وعلماء الأحياء الذين قد لا يكونون متخصصين في مجال

◀ نختر: Infectious phenotype

2. تالياً: Broad spectrum of infections
◀ نعم، لأن العدوى تشمل فيروسات وفطريات.

3. Opportunistic infections؟

◀ نعم

4. T cell lymphopenia or absent TRECs؟

◀ نعم → Go to Fig. 2

5. في الشكل 2، نجد التصنيف المناسب:

- -SCID T-B+NK
- IL2RG mutation → CD132 deficiency
- وراثية مرتبطة بـ X

اذن، فالتشخيص النهائي المحتمل: نقص جين IL2RG المرتبط بالصبغي X

المناقشة

تهدف هذه الخوارزميات إلى إرشاد الأطباء في تشخيص المرضى الذين يظهرون نمطاً سريرياً نموذجياً. ومع ذلك، ينبغي على القارئ أن يكون على دراية بحدود هذا العمل، إذ إن التقارير الحديثة والمتزايدة تكشف عن العديد من