

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

How to navigate through the IUIS phenotypic classification ?

ليلي جدان¹, عبد الرحمن منذر², أحمد عزيز بوصفيحة^{2,3}

- المختبر الوطني محمد السادس للتحاليل الطبية (LNM6)، مؤسسة محمد السادس للعلوم والصحة، الدار البيضاء، المغرب
- مختبر المناعة السريرية والالتهاب والحساسية LICIA، كلية الطب والصيدلة، جامعة الملك الحسن الثاني، الدار البيضاء، المغرب
- 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، المغرب
مستشفى الهاروشي، كلية الطب ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب

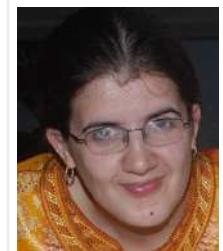
ملخص

تشمل الأخطاء المناعية الخلقية أكثر من 559 اضطراباً ناتجاً عن عيوب وراثية تؤثر في المناعة الخلقية والتكيفية وتنظيمها. تسبب 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، أضيف 67 اضطراباً جديداً إلى تصنيف الاتحاد الدولي لجمعيات المناعة. يعتمد التشخيص الآن على تصنيف ظاهري منظم في شكل خوارزميات، متاح أيضاً على الهواتف الذكية. رغم ندرتها الفردية، تُشكل هذه الحالات عبئاً صحيحاً كبيراً. ترتبط هذه الاضطرابات بظواهر 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 الأولى، 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.



ليلي 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

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 والأنمط السريرية لاضطرابات المناعة، تمثل حالات ضعف المناعة الأولى نماذج متميزة لفهم الجهاز المناعي البشري، وقد أطلق عليها في هذا السياق "تجارب الطبيعة". كما كشفت هذه الحالات عن آليات نشوء الأمراض، وأتاحت 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 الأولى 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

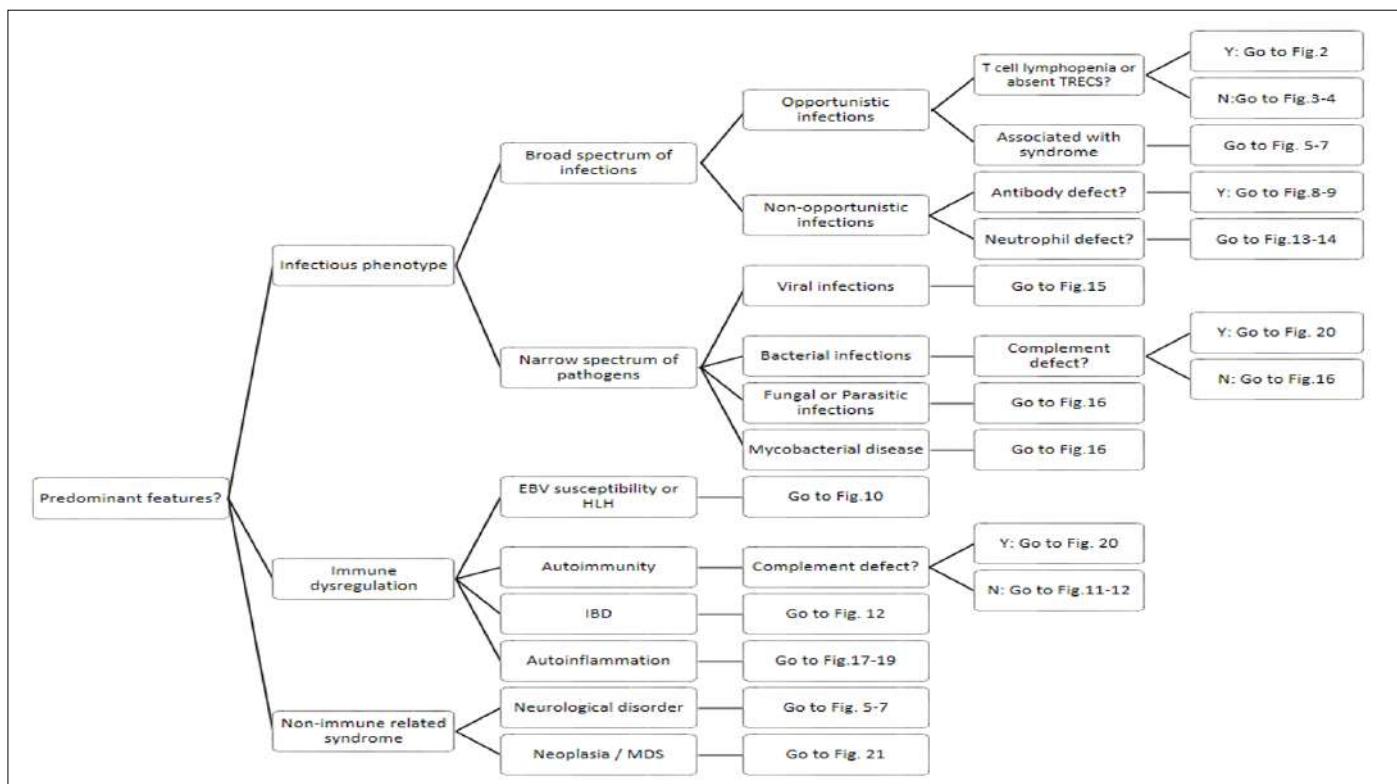
على الرغم من أن حالات ضعف المناعة الأولى الفردية (IEI) نادرة، فإنها كمجموعة ليست كذلك، وتمثل عبئاً صحيحاً كبيراً. فقد أفادت دراسة حديثة بأن معدل حدوث ضعف المناعة الأولى في الولايات المتحدة الأمريكية يبلغ 6 حالات لكل 10,000 شخص. وتكمّن الأسباب الوراثية وراء هذه الحالات من خلال تغييرات في المنتج الجيني المشفّر، مثل إلغاء (كلي) أو تقليل (جزئي) في التعبير البروتيني، أو التغيير في وظيفة البروتين الجوهيرية (زيادة أو فقدان في الوظيفة)، أو اكتساب وظائف جديدة (وظائف مغایرة). تعتمد آليات المرض في حالات ضعف المناعة الأولى على طبيعة الطفرة الوراثية وطريقة توارثها. فالمتغيرات الأحادية الأليل قد تسبب المرض من خلال نقص الجرعة الجينية، أو السيادة السلبية، أو زيادة الوظيفة. أما الطفرات الوراثية ثنائية الأليل (مثل الطفرات المتتجانسة أو المتغايرة المركبة) فغالباً ما تؤدي إلى صفات متنحية جسمية ناتجة عن فقدان التعبير الجيني، أو فقدان الوظيفة، أو زيادة الوظيفة، أو ظهور وظيفة مغایرة للبروتين المشفّر. 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 المتتجانسة لدى الإناث.

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

مقدمة

إن الأخطاء المناعية الخلقية لدى الإنسان عبارة عن مجموعة كبيرة من 559 اضطراباً ناتجة عن عيوب وراثية تضر بالمناعة الخلقية والتكتيفية، والمناعة غير المرتبطة بالخلايا المكونة للدم، وكذلك تنظيم المناعة. يمكن أن يظهر لدى المرضي قابلية متزايدة للإصابة بمجموعة واسعة أو ضيقية من الأمراض المعدية، بالإضافة إلى أمراض المناعة الذاتية والالتهابات الذاتية والحساسية والأمراض الخبيثة. يتزايد عدد الاضطرابات التي يتم اكتشافها ب معدل غير مسبوق منذ تطوير تسلسل الجيل الثاني، 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 عبئاً أحادياً الجين 26 من العيوب الظاهرية في التصنيف. منذ عام 2013، نشرت لجنة خبراء الاتحاد الدولي لجمعيات المناعة في الاتحاد الدولي للجمعيات 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.



الشكل ١: خوارزمية تصنيف الأخطاء المناعية الخلقية حسب السمات السريرية - إصدار ٢٠٢٤

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 المشتركة: تم تحديد طفرات جديدة في الجينات التالية: IRF4, NFATC1, PRIM1, FOXI3, POLD3, NUDCD3, PSMB10.
- نقص المناعة المشتركة مع سمات متلازمة: تم تحديد أسباب جديدة تشمل الطفرات السالبة المهيمنة (DN) في IKZF2 (DN)، IKZF1، GINS4، STAT6-GOF، SLC19A1، SGPL1، PTCRA، FLT3L، ITPR3، RECQL4.
- نقص الخلايا البائية، اللاغلوبيولينيميا أو نقص الغلوبيولين المناعي: تم تحديد طفرات في PAX5، KARS1.
- اختلال التنظيم المناعي: تم التعرف على طفرات جديدة في CD274 (PDL1)، TLR7 (GOF)، UNC93B1 (GOF)، TRAF3، CBLB، PLG1، SH2B3، ARPC5، NFATC2، DOCK11، RHBDF2، LACC1، ERN1، NBEAL2، IL27RA، TNFSF9، DPP9، GIMAP6.

عبر هذه النسخة الجديدة من التصنيف الظاهري لإيجاد التشخيص الصحيح.

المنهجية

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

النتائج

١. العيوب المناعية الأولى الجديدة

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

تم تضمين جميع الأضطرابات المدرجة في التحديث الصادر عام 2024 لتصنيف النمط الجيني لضعف المناعة الأولى وفقاً للاتحاد الدولي لجمعيات المناعة (IUIS) ضمن خوارزميات فحص مخصصة لكل واحدة من المجموعات التسعة الرئيسية للتصنيف، نشير أنه تم دمج أمراض التشابه الظاهري "Phenocopies" في الأماكن المناسبة لها داخل المجموعات التسعة. وقد استُخدم نفس اللون لكل مجموعة من الحالات المشابهة. وبالنظر إلى العدد المتزايد من الأمراض بشكل أُسوي، فقد تم اقتراح شجرة القرار لتسهيل تصفح التصنيف والتوجه بطريقة سلسة نحو التشخيص المحتمل (الشكل ١). 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 γ			
CD19 NL : SCID T- B+		CD19 \downarrow : SCID T-B-	
SCID T-B+NK+ IL7Rα, IL7R AR, # 608971 Coronin-1A def*, CORO1A AR, # 615401 Detectable thymus		SCID T-B+NK- γc def, IL2RG XL, CD 132 def, # 300400 JAK-3 def, JAK3, AR, CD 132+, # 600802	
No γ/δ T cells: CD3δ*, CD3D AR, # 615617 CD3ϵ*, CD3E AR, # 615615 CD3γ*, CD3Z AR, # 610163 NI γ/δ T cells: CD45*, PTPRC AR, # 619924 LAT def*, LAT AR, # 602354 Typical SCID or CID. High Ig.		SCID T-B-NK+ Microcephaly ? Yes Radiation sensitivity <ul style="list-style-type: none"> - With facial dysmorphism: DNA ligase IV def, LIG4 AR, # 606593 CERNUNNOS /XLF def*, NHEJ1 AR, # 611291 <ul style="list-style-type: none"> - Without facial dysmorphism: DNA PKcs def*, PRKDC AR, # 615966 Variable Ig levels	
Winged helix def*, FOXN1 AR, # 601705. Congenital thymic aplasia.		SCID T-B-NK- ADA def, ADA AR, # 102700 Chondrosternal dysplasia, cognitive defects. Progressive disease	
ITPKB def**, ITPKB AR *147522 Panleukopenia, anemia, thrombocytopenia. NI IgM, IgA; \downarrow IgG.		SCID T-B-NK- Reticular dysgenesis, AK2 AR, # 267500 Neutropenia, deafness.	
		Activated Rac2 defect*, RAC2, AD GOF, # 618986 Lymphoproliferation, neutropenia.	
		Omenn Sd (hypomorphic mutations) # 603554 Erythroderma, Alopecia, Adp, HSM, Eo \uparrow , IgE \uparrow NUCD3 def, NUCD3 AR, Abnormal VDJ recombination PSMB10 AD, # 620807 POLD3 AR, # 620869. Athymia, global developmental delay	

الشكل 2: تصنيف العوز المناعي المشترك الحاد SCID – إصدار 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 $<300/ \mu\text{L}$. 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_{eff} EM: effector memory T cells; T_{eff} 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.

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

طريقة تصفح الخوارزمية (الشكل 1):

1. السؤال الرئيسي: ?Predominant features

- نقص العدلات (النيتروجينيا): تشمل الطفرات الجديدة DBF4, SRP19, SRPRA, CCR2
- عيوب المناعة الخلقية المؤدية إلى القابلية للعدوى البكتيرية أو الخلقية أو الخلقية 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, LSM11, RNU71, OTULIN, RELA و قد وصفت سابقاً طفرات فقدان الوظيفة المترافقية في RELA كمسببة لالتهاب مخاطي جلدي

2. مثال تطبيقي:

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

ضعف المناعة الأولى. وهدفنا هو مساعدتهم في الوصول إلى تشخيص محتمل للمرضى الذين يُظهرون سمات سريرية أو بيولوجية تدعو إلى الشبه 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 (هيبيومورفيك)، أو حتى طفرات مكتسبة لوظائف جديدة (نيو مورفيك)، أو نفاذية غير مكتملة للتأثيرات الجينية.

قد يكون النمط السريري للمرضى المصابين بضعف المناعة الأولى 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 الأولى 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

نختار: Infectious phenotype

2. تاليًا: 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
وراثة 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 والمتنامية تكشف عن العديد من