










نقص المناعة الخلقية: عقد من التقدم ومستقبل واعد

 **Isabelle Meyts**^{1,2,3*},  **Ahmed Aziz BOUSFIHA**^{4,5,6},  **Carla Duff**,  **Surjit Singh**^{8,9},  **Yu Lung Lau**¹⁰,  **Antonio Condino-Neto**^{11,12,13},  **Liliana Bezrodnik**^{14,15},  **Adli Ali**¹⁶,  **Mehdi M. Adeli**^{17,18} and **Jose Drabwell**¹⁹

- ¹KU Leuven, Belgium
- ²University Hospitals Leuven, Belgium
- ³Diagnostic and Research Network Center, Leuven, Jeffrey Modell Foundation, United States
- ⁴Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Hassan II Casablanca, Morocco
- ⁵Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Morocco
- ⁶Other, Morocco
- ⁷Adjunct Clinical Faculty, Department of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, University of South Florida, United States
- ⁸The Allergy Immunology Unit, Department of Pediatrics, Advanced Pediatrics Centre, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, India
- ⁹Indian Council of Medical Research (ICMR), India
- ¹⁰LKS Faculty of Medicine, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong
- ¹¹Laboratory of Mucosal Immunology, Department of Immunology, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, Brazil
- ¹²Sao Paul Brazil, Jeffrey Modell Foundation, United States
- ¹³Independent researcher, Brazil
- ¹⁴Center for Clinical Immunology, Ricardo Gutierrez Hospital, Argentina
- ¹⁵Argentina, Jeffrey Modell Foundation, United States
- ¹⁶Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, National University of Malaysia, Malaysia
- ¹⁷Department of Allergy and Immunology, Sidra Medicine, Qatar
- ¹⁸Weill Cornell Medicine- Qatar, Qatar
- ¹⁹International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), United Kingdom

يعاني أكثر من 6 مليون شخص في جميع أنحاء العالم من اضطرابات نقص المناعة الخلقية، ولكن لا يزال 70-90% منهم غير مشخصين¹. حتى الآن تم وصف أكثر من 430 مرضًا من أمراض نقص المناعة الخلقية² بسبب أخطاء وراثية في واحد أو أكثر من مكونات الجهاز المناعي مما يجعل المرضى أكثر عرضة من غيرهم للإصابة بالعدوى والأخماج. ولكي نتمكن من مساعدة هؤلاء المرضى على الاستمتاع بجودة حياة أفضل لا بدّ من الفهم المتزايد باستمرار لأمراض نقص المناعة الخلقية والتي شهدناها خلال العقد الماضي. ومع ذلك لا تزال العديد من التحديات قائمة،

والبعض منها كبرت أكثر بسبب أزمة فيروس كورونا، والتي تتطلب مزيدًا من التعاون والتكاتف لإيجاد الحلول المناسبة لها وإحراز عقد آخر من التقدم والنجاح.

تصنف أمراض نقص المناعة الخلقية من الأمراض النادرة وتتسبب بزيادة التأهب للإصابة بأخماج الكائنات الحية الدقيقة مثل الجراثيم والفيروسات والفطريات والطفيليات. وهذه الأخماج يمكن أن تتحول إلى حالات مزمنة تتطلب رعاية صحية طويلة الأمد وربما تؤدي إلى الوفاة إذا لم يتم التعامل معها في الوقت المناسب ومعالجتها بشكل صحيح. كما يمكن أن تزيد أمراض نقص المناعة الخلقية من خطر الإصابة بالسرطانات والأمراض المناعية بما في ذلك الحساسية والمناعة الذاتية والالتهابات³.

يتأثر حوالي شخص واحد من كل 10 آلاف شخص بمرض نقص المناعة الخلقية في جميع أنحاء العالم^{4,5}، وقد يكون الرقم أكبر من ذلك بسبب وجود حالات غير مشخصة. يختلف انتشار أمراض نقص المناعة الخلقية اختلافًا كبيرًا من بلد إلى آخر وقد يكون أعلى من هذا المتوسط في العديد من البلدان، ففي فرنسا على سبيل المثال تشير التقديرات أن معدل الانتشار الإجمالي هو 4.4 حالة لكل 100 ألف نسمة⁶، وقد يكون السبب وراء اختلاف معدل الانتشار هو أن العديد من الحالات لم يتم تشخيصها بعد.

تختلف أعراض أمراض نقص المناعة وفقًا لنوع المرض، ولكن هناك علامات شائعة يمكن أن تشير إلى احتمال وجود مرض نقص مناعي خلقي، مثل: زيادة التعرض للعدوى، والمرض المستمر، وفي بعض الحالات توجد مشاكل معينة في الجلد والقلب والهيكل العظمي⁷. يمكن أن يؤدي علاج المشاكل الجهازية فقط دون معرفة السبب الكامن وراء المرض إلى تدهور صحة المريض، لذا فإن زيادة معرفة وتوعية الطاقم الطبي ولاسيما مختصي الرعاية الصحية أمر في بالغ الأهمية.

إن الانجازات التي تحققت في السنوات العشر الماضية والفهم المتزايد باستمرار لأمراض نقص المناعة الخلقية كانت ملموسة في مجال علم الجينات (الوراثة)، والذي شمل التطبيق السريري لاستراتيجيات إضافة الجينات لعلاج أمراض نقص المناعة الخلقية⁸ وتطوير تقنيات تسلسل الحمض النووي المفيدة في التشخيص. إن تسلسل الجيل التالي والذي يرمز بالانجليزية بالرمز NGS يعتبر تقدمًا كبيرًا في مجال التشخيص لكونه أسرع وأقل تكلفة من طريقة تسلسل الجينات التقليدية خاصة

عندما يتعلق الأمر بتحديد تسلسل مجموعة من الجينات، وهو ما يحدث غالبًا نظرًا لعدم التجانس الجيني الشائع جدًا في أمراض نقص المناعة الخلوية. كما كانت الجهود المبذولة في مجال الأبحاث نشطة وفعالة للغاية حيث أثمرت بالكشف عن تنوع ظاهري هائل في أمراض نقص المناعة الخلوية مما سمح بإضافة أكثر من 400 خلل جيني في أحدث تصنيف لأمراض نقص المناعة الخلوية للاتحاد الأوروبي للجمعيات المناعية لعام 2019⁹.

لسنوات عديدة كانت تعرف أمراض نقص المناعة الخلوية بزيادة الإصابة بالعدوى، ولكن أظهرت العديد من الملاحظات أن بعض العيوب في الجينات المناعية يمكن أن تؤدي إلى أنماط ظاهرية سريرية لا علاقة لها بالتعرض للعدوى¹⁰ مما يستوجب مزيدًا من التعاون بين التخصصات الطبية، كما يؤدي زيادة فهم المرض إلى اكتشافات جديدة في العلاج والرعاية وتأمين مستقبل أفضل للمرضى. بالإضافة إلى إحراز تقدم في مجال تشخيص أمراض نقص المناعة الخلوية من خلال زيادة الوعي بالعلامات التحذيرية، وبشكل خاص التاريخ الطبي للعائلة، بين مجتمع أخصائي الرعاية الصحية. كما تم السماح للتخصصات الطبية غير تخصص علم المناعة بالقيام ببروتوكولات تشخيص جديدة بما في ذلك تشخيص أمراض نقص المناعة الخلوية¹¹. أدى التوسع في فحص حديثي الولادة، والذي تضاعف خلال عشر السنوات الأخيرة وشمل جميع أنحاء الولايات المتحدة، للكشف عن نقص المناعة المشترك الشديد (SCID)، وهو أحد أكثر أشكال نقص المناعة الخلوية شدة، إلى تغيير مشهد المرض والسماح بالكشف المبكر عنه (وبالتالي العلاج المبكر) وتقليل عبء التعرض للعدوى¹². بالإضافة إلى ذلك، أدت جهود الجهات المعنية إلى إدراج اختبارات تشخيص أمراض نقص المناعة الخلوية ضمن قائمة منظمة الصحة العالمية النموذجية في التشخيصات المختبرية الأساسية¹³.

كما تم تحقيق تطورات ملحوظة في مجال علاج أمراض نقص المناعة الخلوية، مثل تقنيات زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم ذاتية المنشأ، وتحديد أهداف مسارات محددة كعوز مستضد الخلايا للمفاوية السامة رقم 4 (CTLA4) وعوز LRBA، ونجاحات على صعيد العلاج الجيني¹⁴ وأفضل طرق العلاج باستخدام الغلوبولين المناعي عن طريق الوريد (IVIG) وحقن الغلوبولين المناعي تحت الجلد (SCIG). بالإضافة إلى استخدام الأدوية البيولوجية التي ساعدت كثيرًا في إدارة العديد من أمراض نقص المناعة الخلوية كبديل عن الأدوية التقليدية التي قد تؤدي إلى حدوث آثار جانبية وأمراض أخرى.

كل هذه الإنجازات والتطورات ساعدت كثيرًا في تحسين جودة حياة المرضى وتقديم أفضل رعاية طبية طويلة الأمد لهم.

لكن هناك المزيد من التحديات التي يتعين مواجهتها في العشر السنوات المقبلة، منها ضمان حصول الجميع على التطورات التي شهدناها وتوفير آلية مستدامة للسماح بالوصول إلى تلك التطورات في الوقت المناسب. فعلى الرغم من أن تقنية تسلسل الجيل التالي كانت ثورة عظيمة في مجال التشخيص، إلا أنه غير متوفر في العديد من البلدان وخاصة البلدان المنخفضة الدخل، لذلك فإن جعل هذه التقنية متوفرة عالميًا وبأسعار معقولة يشكل تحديًا حقيقيًا. بالإضافة إلى اختبارات التشخيص السريع التي يجري تطويرها لكشف نقص الأجسام المضادة. أيضًا يجب تطبيق اختبارات فحص المواليد حديثي الولادة على نطاق أوسع¹⁵ في الرعاية الصحية العامة والخاصة لأنه يوفر فرصة لاكتشاف وعلاج أمراض نقص المناعة الخلقية في وقت مبكر.

قامت العديد من الدول الأوروبية، بعد الولايات المتحدة، بتنفيذ مشاريع تجريبية أو إصدار تشريعات بشأن التنفيذ الإلزامي والذي يجب أن تنفذ في مناطق أخرى من العالم. ويجدر الإشارة إلى وجود عدم المساواة فيما يتعلق بالحصول على العلاج والرعاية وتسديد التكاليف وغيرها.

علاوة على ذلك، هناك حاجة إلى التحليل الكمي للاحتياجات اللازمة للرعاية في مناطق مختلفة من العالم ولا سيما آسيا ومنطقة المحيط الهادئ¹⁶ لدعم الجهود الداعية إلى الاستثمار في مجال بحوث ورعاية أمراض نقص المناعة الخلقية.

غالبًا ما تعتبر أمراض نقص المناعة الخلقية حالات غريبة نظرًا لأن المعلومات المتوفرة عنها قليلة جدًا، لذا فإن زيادة الوعي والفهم والاعتراف المستمر بالأشكال الجديدة سيوفر إمكانية تغيير حياة العديد من المرضى في المستقبل. يجب متابعة العمل الجماعي للحفاظ على إمدادات المنتجات الطبية المشتقة من البلازما في جميع أنحاء العالم، حتى في الأوقات التي تتعرض لها أنظمة الرعاية الصحية لضغوطات لتأمين إمدادات الدم والبلازما.

ومع اكتشاف أنواع جديدة من الأمراض وفهم أنماط المرض بشكل أفضل فإننا بحاجة مستمرة إلى اكتشاف علاجات جديدة ومتطورة.

أظهرت جائحة كوفيد-19 هشاشة أنظمة الرعاية الصحية وعدم قدرتها على تأمين بعض احتياجات الرعاية الصحية الأساسية لمرضى نقص المناعة الخلقية، وبشكل خاص منتجات البلازما للسماح باستمرارية علاج المرضى الذين يعتمدون على الغلوبولين المناعي، وهو أكثر أنواع العلاجات شيوعاً لأمراض نقص المناعة الخلقية. وقد كان للتباعد الاجتماعي والحجر الصحي تأثيراً سلبياً على عملية التبرع بالبلازما حيث أبلغت العديد من الدول عن انخفاض كبير في عمليات جمع الدم منذ بداية الأزمة. هناك مخاوف من خطر انتقال الفيروس المسبب لمرض كوفيد-19 عن طريق نقل الدم ومشتقاته بسبب النتائج التي توصلت إليها دراسة صينية أشارت إلى اكتشاف الحمض النووي لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة والذي يعرف اختصاراً سارس-كوف-2 (SARS-COV-2) في عمليات التبرع بالدم¹⁷. على الرغم من تلك الدراسة إلا أنه لا يوجد خطر انتقال الفيروس إلى مرضى نقص المناعة الخلقية عبر العلاج بالغلوبولين المناعي حيث يتم إزالة وتعطيل الفيروس أثناء عملية تصنيع منتجات مشتقات البلازما^{15,18}. كما ولدت الأزمة مخاوف كبيرة بين المجتمعات نظراً لأن مرضى نقص المناعة الخلقية يمكن أن يكونوا أكثر عرضة للعدوى، ونتائج دراسة فرضية الاستعداد الوراثي لكوفيد-19 (أخطاء مناعية وراثية أحادية الجين)¹⁹، ونشر دراسة استقصائية دولية كبيرة مؤخراً حول فيروس سارس-كوف-2. لذا فإنه من الضروري إجراء المزيد من الدراسات المعمقة والحصول على بيانات أكثر حول المرضى المعرضين أكثر لخطر العدوى بالإصابة بكوفيد-19²⁰، واتخاذ تدابير وإجراءات جديدة لحماية المرضى وإعطاء الأولوية لمرضى نقص المناعة الخلقية الذين يخضعون للعلاج بالغلوبولين المناعي (التي تعترف بها منظمة الصحة العالمية كأدوية أساسية لمرضى نقص المناعة الخلقية²¹) في حال نقص البلازما والمنتجات²². بالإضافة إلى مخاوف من عدم استفادة مرضى نقص المناعة الخلقية من تطعيمات سارس-كوف-2 نظراً لأن مناعة العديد من المرضى قد لا تتفاعل مع المستضدات الموجودة في التطعيمات وتشكيل استجابة خلوية مناعية، لذلك سيكون من الضروري إيجاد طرق بديلة لحمايتهم كتطوير أجسام مضادة وحيدة النسيلة أو متعددة النسيلة ضد سارس-كوف-2 وإعطائها بشكل منتظم للمرضى الذين يعانون نقصاً في الخلايا التائية أو البائية، أو التأكد من احتواء الغلوبولين المناعي على أجسام مضادة واقية ضد الفيروس.

من التحديات الأخرى التي تفاقمت بسبب جائحة كوفيد-19 هي صعوبة ضمان المساواة في الحصول على الرعاية والأطباء المتخصصين لمرضى المناعة هم أنفسهم المتخصصين بالأمراض

المزمنة والنادرة، وقد أشارت الإحصائيات أن 80% من مرضى نقص المناعة الخلقية في العالم لا يحصلون على الرعاية الكافية. بالإضافة إلى وجود تفاوتات كبيرة في التشخيص والرعاية بين مناطق العالم حيث لا يتم تشخيص غالبية المرضى بأنهم مصابين بأمراض نقص المناعة الخلقية²³. كما أثرت الأزمة ومع إجراءات البقاء في المنزل بشكل كبير على حصول المرضى على الرعاية الصحية الدائمة، إلا أن الحصول على العلاج في المنزل، والذي يكون ممكناً مع حقن الغلوبولين المناعي تحت الجلد، قد يقلل من تعرض المرضى للفيروس، إلا أن إمكانية الحصول على هذا العلاج محدودة للغاية في بعض مناطق جنوب شرق آسيا. اعتماداً على الدروس المستفادة من أزمة فيروس كورونا الجديد سيتعين تطوير حلول طويلة الأمد لتوفير الرعاية والإمدادات للدم والبلازما والأدوية الأساسية للمرضى بشكل دائم أثناء الأزمات وبعدها وذلك من خلال تعاون السلطات الدولية والوطنية والإقليمية على تأمين إمدادات البلازما وضمان الحفاظ عليها لأهميتها في إنتاج أنواع معينة من علاجات أمراض نقص المناعة الخلقية وغيرها من الأمراض. وقد اكتسبت زيادة الوعي بهذه العيوب الجينية والوراثية أهمية أكبر خلال أزمة كوفيد-19.

نظراً لأن عامة الناس عايشوا الحياة مع وجود خطر دائم للإصابة بالعدوى، فقد ساعدت هذه الأزمة على تحسين فهم أمراض الجهاز المناعي كأمراض نقص المناعة الخلقية وتعزيز الجهود لتشجيع الناس على حماية بعضهم البعض. قد أثارت هذه الأزمة تساؤلات جميع التخصصات الطبية عن سبب وفاة أشخاص يتمتعون بصحة جيدة نتيجة العدوى الفيروسية وهو نفس السؤال التشخيصي الذي كان يطرحه الأطباء المشاركين في رعاية مرضى نقص المناعة لعدة عقود^{24,25}.

بعد مرور ستة أشهر على انتشار الجائحة، قدم منشوران في مجلة العلوم **Science**^{27,26} دليلاً مقنعاً على أن النقص التام في النوع الأول من الإنترفيرون يكمن وراء الإصابة بالالتهاب الرئوي الشديد عند مرضى كوفيد-19 لدى 13.4% على الأقل من مرضى المجموعة العالمية الكبيرة. فقد وجدت الورقة العلمية الأولى أن 3.4% من المرضى لديهم متغيرات مرضية في الجينات الضرورية في إنتاج ومسارات إشارة النوع الأول من الإنترفيرون. أما في الورقة الأخرى فقد تم وصف مظاهر المناعة الذاتية لهذه العيوب الوراثية في أكثر من 10% من المرضى المصابين بكوفيد-19 الشديد مقابل 0 مرضى مصابين بكوفيد-19 خفيف لديهم أضداد من نوع ج (IgG) تبطل مفعول الأضداد الذاتية المضادة للنوع الأول من الإنترفيرون. هذه النتيجة مستوحاة من مراقبة كوفيد-19 الشديد لدى ثلاث مرضى مصابين بالنمط الأول من اعتلال الغدد الصماء العديدة المناعة

الذاتية بسبب خلل جيني في مورثة AIRE مما يؤدي إلى تشكيل أضداد مضادة للنوع الأول من الإنترفيرون. بالإضافة إلى أن دراسة أخرى متعمقة حول الأخطاء الوراثية الخلقية في المناعة قد ألقّت الضوء على العوامل التي تتحكم في دفاعات الجسم ضد الميكروبات بما فيه الوباء الحالي. وقد لعبت منظمات المرضى دورًا مهمًا في تقديم الدعم الاجتماعي والنفسي للمرضى فضلًا عن تقديم التوجيه ومساعدة المرضى الذين لم يعد بإمكانهم زيارة المستشفيات أو الحصول على علاجاتهم.

يعد نقص المناعة الخلقية مجالًا رائدًا في عالم الطب. تبشر التطورات الحديثة وزيادة الفهم والمعرفة بالمرض بمستقبل أفضل للمرضى وعائلاتهم. يجب مواجهة التحديات الراهنة للحصول على أفضل التوقعات للعقد القادم وذلك من خلال الاستمرار في زيادة الوعي نظرًا لعدم وجود معرفة كافية بأمراض نقص المناعة الخلقية من قبل الجمهور ومتخصصي الرعاية الصحية، ومشاركة المعلومات وإجراء مزيدًا من التدريب الوبائي والطبي لضمان التشخيص المبكر وبالتالي الحصول على الرعاية المناسبة مع الأخذ بعين الاعتبار الموارد المتعلقة بمؤشر التنمية البشرية والاحتياجات التدريبية بين المناطق والبلدان. في منطقة آسيا والمحيط الهادئ، تم تحديد هذه الاحتياجات من قبل جمعية آسيا والمحيط الهادئ لأمراض نقص المناعة الذي يوفر استراتيجيات تعليمية مخصصة²⁸. بالإضافة إلى لزوم تطبيق استراتيجيات قوية لضمان الحصول على الرعاية في البلدان منخفضة الدخل من خلال دعم هذه الدول لتطوير أو زيادة القدرات لإنتاج أدوية محلية الصنع مما قد يساعد في تحسين توافر العلاجات والقدرة على تحمل التكاليف.

لقد كانت السنوات الماضية مليئة بالإنجازات على صعيد اكتشاف علاجات مبتكرة بفضل أحدث التقنيات والطب الدقيق، ونأمل القيام بالمزيد في السنوات القادمة. سيتطلب ذلك تعاونًا مكثفًا بيننا لضمان استيعاب المعارف والإثراء المتبادل للمعلومات في جميع المجالات وتوسيع نطاق الكشف المبكر لأمراض نقص المناعة الخلقية في جميع أنحاء العالم. وقد أتاحت الذكرى السنوية العاشرة لحملة الأسبوع العالمي لنقص المناعة الخلقية الفرصة للاحتفال بعقد من التقدم والنجاحات والإنجازات التي نفتخر بها في مجال أمراض نقص المناعة الخلقية.