قابلية الإصابة بعداوى الجهاز العصبي المركزي

Prédisposition aux infections du système nerveux central

A. Moundir, C. Oujane, MM. Refaat, A. Errami, AA. Bousfiha.

Service des maladies infectieuses pédiatriques et immunologie clinique.
Laboratoire d'immunologie clinique, d'inflammation et d'allergie.

ملخص

يعد الجهاز العصبي المركزي مقرا للعديد من الإصابات ذات الصلة بأمراض مناعية. ويتعلق الأمر بعدة إصابات عصبية عدوائية أو غير عدوائية وإصابات نفسية. من بين الإصابات العصبية العدوائية، سنركز على القابلية الوراثية لالتهاب الدماغ الهربسي والتهاب الدماغ بفيروس غرب النيل (West Nile). سنقوم أيضًا بمراجعة القابلية للإصابة بالتهاب السحايا سواء بالمكورات السحائية (méningocoques) أو بالمكورات الرئوية (pneumocoque)، بالإضافة إلى القابلية للإصابة بالتهاب السحايا والدماغ السُّلّي.

يوجد حاليًا 8 جينات يمكنها أن تؤهب بشكل انتقائي لالتهاب الدماغ الهربسي، خاصة في الفص الجبهي والجداري، وكذلك في جذع الدماغ. هذه القابلية ناتجة عن اضطرابات وراثية مرتبطة بالمسار TLR3-IFN-α/β، أو اضطرابات في المناعة الداخلية، بما في ذلك عوز snoRNA31 وعوز DBR1. يتم توريث هذا المرض وفقًا لوراثة جسدية متنحية أو سائدة. بالنسبة لالتهاب الدماغ بفيروس غرب النيل، فإن تحييد الانترفيرون ألفا (IFN-α) و/أو IFN-ω بواسطة الأجسام المضادة الذاتية (autoanticorps) يتسبب في زيادة القابلية للإصابة لدى 35٪ من الأفراد المصابين. وتعزى القابلية الوراثية للإصابة بالجراثيم المغلفة، خاصة المكورات السحائية، بشكل أساسي إلى عوز المتممة (complement)، ولا سيما الاضطرابات في مركب الهجوم الغشائي. وتؤهب جينات أخرى أيضًا للعداوى الغازية بالبكتيريا المغلفة مثل المكورات الرئوية والمستدمية (haemophilus) والمكورات السحائية. ويتعلق الأمر أساسا بأعواز خِلقية في مسارات TLR و IL-1R مثل عوزي IRAK4 و MYD88. أما بالنسبة للقابلية الوراثية لمرض السل، فقد ترجع إلى عدة أعواز وراثية في المسار IL-12/IL-23-IFN-γ. من بين الأعواز التي تم تحديدها، هناك طفرة مميزة (P1104A TYK2) والتي لها انتشار عالٍ ضمن مرضى السل (على الأقل 50٪) في المناطق الموبوءة ويبدو أنها مسؤولة عن حوالي 1٪ من حالات السل.

يوجب وجود قابلية وراثية لعداوى الجهاز العصبي المركزي البحث عنها عند النوبات الأولى من هذه الإصابات، ولا سيما عند وجود التهاب للدماغ بفيروس الهربس أو بفيروس غرب النيل، وأي التهاب سحايا قيحي بجراثيم مغلفة، وأيضا أي التهاب دماغي سحائي بالسل.

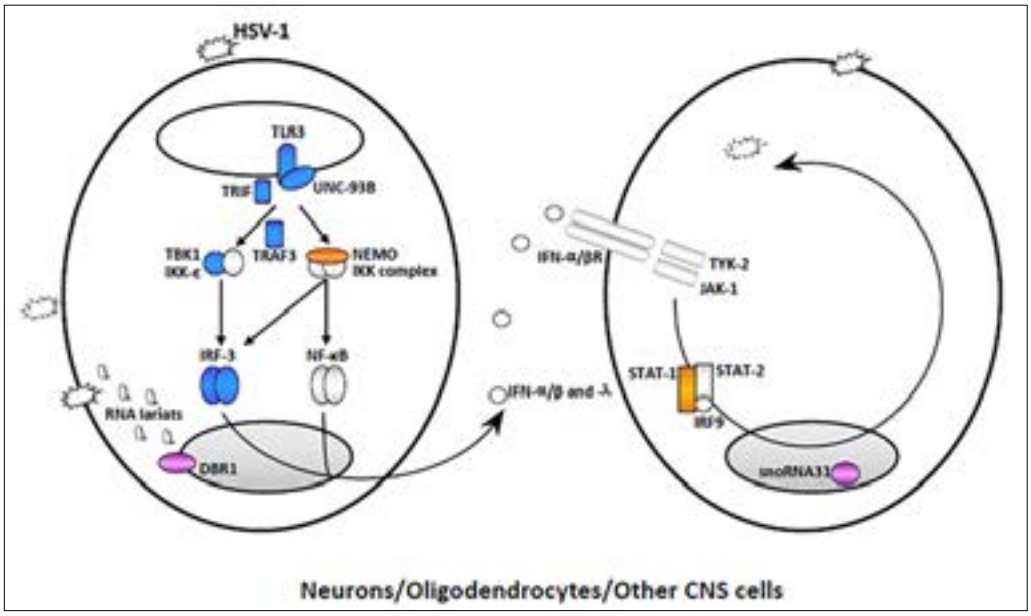
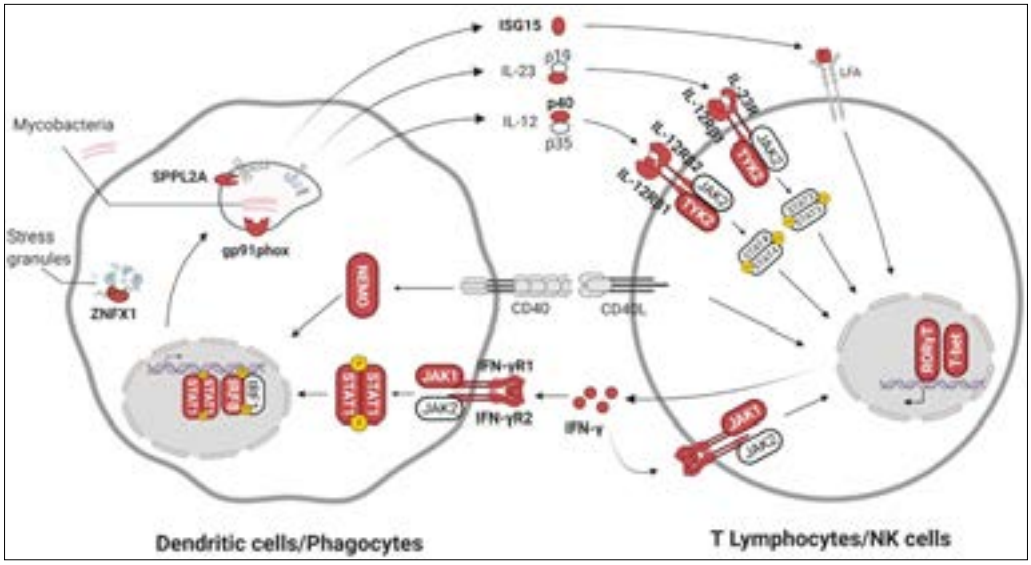


Figure 1. Erreurs innées de l'immunité conférant une prédisposition à l'encéphalite herpétique infantile [1]. Les erreurs innées monogéniques du circuit TLR3-IFN ou du snoRNA31 confèrent une prédisposition à l'encéphalite herpétique du cerveau antérieur, tandis que les erreurs innées de DBR1 sont à l'origine de l'encéphalite herpétique du tronc cérébral. La signalisation TLR3 est initiée par la reconnaissance d'un ARNdb, induisant l'activation des voies IRF3 et NF-κB via TRIF, conduisant à la production d'IFN-α/β et/ou d'IFN-λ. Des mutations de six gènes de la voie de signalisation TLR3 (TLR3, UNC93B1, TRIF, TRAF3, TBK1 et IRF3, surlignés en bleu) ont été trouvées chez des patients atteints de l'encéphalite herpétique du cerveau antérieur. Des mutations de deux autres gènes du circuit TLR3-IFN (NEMO, STAT1, en orange) ont été trouvées chez des patients souffrant d'encéphalite herpétique en même temps que de mycobactéries. La déficience en snoRNA31 altère l'immunité intrinsèque des neurones corticaux contre le HSV-1. DBR1 est une protéine qui fait la navette entre le noyau cellulaire et le cytoplasme. La déficience en DBR1 entraîne un métabolisme défectueux de l'ARN lariat et une altération de l'immunité intrinsèque de la cellule. Les mécanismes moléculaires et cellulaires moléculaires et cellulaires par lesquels les déficiences en snoRNA31 ou en DBR1 (en violet) provoquent l'encéphalite herpétique du cerveau antérieur et du tronc cérébral respectivement, restent à disséquer en détail.

Figure 2. Erreurs innées de l'immunité conférant une prédisposition à la tuberculose sévère et les infections mycobactériennes [2]. Représentation schématique de l'interaction entre les phagocytes/cellules dendritiques et les lymphocytes T/cellules NK. Les molécules en rouge sont mutées chez les patients atteints de maladies mycobactériennes et la tuberculose sévère.



Résumé

Le système nerveux central est le siège de plusieurs atteintes associées à plusieurs déficits immunitaires, il peut s'agir de nombreuses atteintes neurologiques infectieuses ou non infectieuses et d'atteintes psychologiques. Parmi les atteintes neurologiques infectieuses, nous allons insister sur la prédisposition héréditaire à l'encéphalite herpétique et à l'encéphalite du virus de West Nile. Nous passons aussi en revue à la prédisposition aux méningites à méningocoques et pneumocoque, ainsi qu'à la prédisposition à la méningoencéphalite tuberculeuse.

Il existe actuellement 8 gènes qui peuvent prédisposer sélectivement à encéphalite herpétique notamment au niveau des lobes frontaux et pariétaux, ainsi qu'au niveau du tronc cérébrale. Cette prédisposition est causée par des défauts génétiques associés à la voie TLR3-IFN-α/β, ou des défauts de l'immunité intrinsèque, notamment le déficit en snoRNA31 et le déficit en DBR1. La transmission de cette maladie se fait selon un mode autosomique récessif ou dominant. Pour l'encéphalite due au virus de West Nile, des auto-anticorps neutralisant l'IFN-α et/ou –ω causent une prédisposition accrue chez 35% des individus infectés. La prédisposition aux germes encapsulés –principalement aux méningocoques- est due surtout aux déficits du complément, notamment les défauts du complexe d'attaque membranaire. D'autres gènes prédisposent aussi aux infections invasives causées par les bactéries encapsulés tels que les pneumocoques, haemophilus et méningocoques. Il s'agit essentiellement des erreurs innées de la voie TLR et IL-1R tels que IRAK4 et MYD88. Quant à la prédisposition héréditaire à la tuberculose, elle peut être due à plusieurs défauts génétiques de la Voie IL-12/IL-23-IFN-γ. Parmi les défauts identifiés, une mutation particulière TYK2 (P1104A) qui présente une forte pénétration de la tuberculose (au moins 50%) dans les zones endémiques et semble être responsable d'environ 1% des cas de tuberculose.

La prédisposition héréditaire aux infections du système nerveux central nous oblige à les rechercher devant les premières épisodes de cette infection, notamment l'encéphalite herpétique ou au virus de West Nile, toute méningite purulente à germes encapsulés, et toute méningoencéphalite tuberculeuse.

1. Zhang, S.Y., Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity. Hum Genet, 2020. 139(6-7): p. 911-918.
2. Errami, A., et al., Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: an overview. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 2023. 24(1): p. 7.