الأرَجيات في ضعف المناعة الأولي

"Allergies in PIDs"

N. Mahlaoui[1,2,3]

1. Pediatric Immuno-Hematology and Rheumatology Unit, Necker-Enfants University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France.
2. French National Reference Center for Primary Immunodeficiencies (CEREDIH), Necker-Enfants University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France.
3. Transition platform « La Suite », Necker-Enfants University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France.

ملخص

ضعف المناعة الأولي هو مجموعة من الاضطرابات معظمها أحادي الجين (monogenic)، تنجم عن طفرات في الجينات المسؤولة عن الدفاع المناعي للمضيف وتنظيم المناعة. تشمل السمات السريرية النموذجية كلاً من العداوى المتكررة، والمناعة الذاتية، والانتشار اللمفاوي الالتهابي، والأورام الخبيثة. وقد تشكل الأعراض الشائعة للأرجية (allergy) أيضًا أحد المراضات المشتركة في ضعف المناعة الأولي. ويعدّ تحديد ضعف مناعة أولي في سياق التجلي الظاهري للأرجية أمرًا بالغ الأهمية لضمان التشخيص الفوري والعلاج المناسب. في الواقع، تختلف الإدارة السريرية والنتائج المرتقبة اختلافًا عميقًا عن تلك المُبلغ عنها في حالات الأرجية النموذجية. وأيضًا، يمكن أن يمهد التشخيص الصحيح الطريق للعلاجات المستهدفة.

ترتبط بعض أمراض ضعف المناعة الأولي عادة بمظاهر الأرجية (الأكزيما، الربو، التهاب الأنف التحسسي، أو حساسية الطعام)، بما في ذلك متلازمات فرط الغلوبولين IgE (HIES) ومتلازمة ويسكوت ألدريتش (WAS) ومتلازمة الاعتلال المعوي متعدد الغدد باختلال التنظيم المناعي المرتبط بالكروموسوم X (IPEX))، والتي اقترح ميلنر لأجلها مصطلح "المتلازمات التأتبية الأولية" [1]. فقد تنطوي المستويات العالية من IgE المصلي (في الغالب أعلى من 2000 UI/mL)، و/أو فرط الكريات البيضاء اليوزينية (hypereosinophilia) الدموي المحيطي أو الخاص بالأعضاء، بالإضافة إلى مجموعة متنوعة من الأعراض التأتبية (atopic)، على ضعف مناعة أولي/عوز مناعي خِلقي. غالبًا ما يرتبط النوع الأول أو النوع الفوري من فرط الحساسية بوجود IgE موجه ضد المستضدات الغير إمراضية، والتي تسمى مؤَرِّجات (allergens) في العادة.

وفقًا لسجل USIDNET، فإن 1 من كل 5 حالات ضعف المناعة الأولي الراجعة إلى عوز أحادي الجين كان لديها فرط اليوزينات و/أو مستوى IgE مرتفع. وقد تم الإبلاغ عن الالتهاب من النوع الثاني عند مرضى ضعف المناعة المشترك الشديد (SCID)، كالأعواز في RAG1 و RAG2 و ADA و DOCK8 و CD40LG و JAK3 على سبيل المثال [2].

لا يتم تقدير نسبة المراضات المشتركة الأرجية في ضعف المناعة الأولي بشكل جيد. في منشور حديث، أظهر تجميع البيانات التي تم الحصول عليها من استبيان شمل 30 مركزًا لمرض ضعف المناعة الأولي في 23 دولة مختلفة، أن متوسط 16٪ من المرضى عانوا من عرض أرجي واحد على الأقل خلال مسار حياتهم، وكانت تجليات الربو والتهاب الجلد التأتبي والتهاب الأنف التحسسي وحساسية الغذاء هي أكثر مظاهر الأرجية شيوعًا [3]. ومع ذلك، أظهرت البيانات من USIDNET وحدها أن 69٪ من المرضى لديهم على الأقل تجلي واحد من مظاهر الأرجية (الربو القصبي في 46.9٪). وقد كان عوز الأجسام المضادة وضعف المناعة المشترك هما أكثر أمراض ضعف المناعة الأولي ارتباطا مع أمراض الحساسية بمعدل 40٪ و 20٪ من الحالات على التوالي [2].

وتُظهر البيانات المأخوذة من سجل ضعف المناعة الأولي الفرنسي (CEREDIH) لأكثر من 7000 مريض أن ما لا يقل عن 26٪ منهم عانوا من مراضة مشتركة أرجية واحدة على الأقل، مع متوسط عمر لأول ظهور بلغ 4 سنوات.

Summary

PIDs are a group of mostly monogenic disorders arising from mutations in genes responsible for immune host defense and immunoregulation. Typical clinical features include recurrent infections, autoimmunity, inflammatory lymphoproliferation, and malignancy. Common allergic symptoms may also represent one of the PID related comorbidities. The recognition of A PID in the context of an allergic phenotype is crucial to ensure prompt diagnosis and appropriate treatment. Indeed, clinical management and expected outcomes are profoundly different from the ones reported for typical allergic conditions. Also, the correct diagnosis could pave the way for targeted therapies

Some PIDs are more commonly associated with allergic manifestations (eczema, asthma, allergic rhinitis, or food allergy), including Hyper-IgE syndromes (HIES), WAS and IPEX, for which Milner proposed the term 'primary atopic syndromes [1]. High IgE plasma levels (often higher than 2,000 IU/mL) and/or peripheral or organ-specific hypereosinophilia, associated with a variety of atopic symptoms, may be masquerading a PID/IEI. Type I or immediate type hypersensitivity reactions are almost always IgE mediated against normally nonpathogenic antigens (commonly called allergens).

According to the USIDNET registry, 1 in 5 PID patients attributable to a monogenic defect had eosinophilia and/or an elevated IgE level. Type 2 inflammation has been reported in SCID patients, such as RAG1, RAG2, ADA, DOCK8, CD40LG and JAK3 [2].

Prevalence of allergic comorbidities in PIDs is poorly estimated. In a recent publication, compiling data obtained from a questionnaire from in 30 PID centers in 23 different countries, showed that a median of 16% of patients experienced at least 1 allergic disease during their life course: asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis and food allergy were the most frequent allergic manifestations [3]. However, data from the USIDnet only showed that 69% of patients had at least 1 allergic manifestation (bronchial asthma in 46.9%). Predominantly antibody deficiencies and combined immunodeficiency were the 2 most frequent PIDs with allergic disease with a frequency of 40% and 20%, respectively [2].

Data from the French PID registry (CEREDIH) on more than 7,000 patients show that at least 26% of them experienced at least one allergic comorbidity at a median age at 1st manifestation at 4 years.

1. Milner J.D. Primary atopic disorders. Annu Rev Immunol. 2020;38:785–808. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041553
2. Smith KL et al. Inborn Errors of Immunity Associated With Type 2 Inflammation in the USIDNET Registry. Front Immunol. 2022 Feb 22;13:831279. doi: 10.3389/fimmu.2022.831279. PMID: 35273610; PMCID: PMC8902297
3. El-Sayed ZA et al. Allergic manifestations of inborn errors of immunity and their impact on the diagnosis: A worldwide study. World Allergy Organ J. 2022 Jun 17;15(6):100657. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100657. eCollection 2022 Jun. PMID: 35783543
4. CEREDIH registry. www.ceredih.fr