

<https://printo.it/pediatric-rheumatology/LB/intro>

## المتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم (ترابس) أو حمى هيرنيان الوراثة

نسخة من 2016

### 1- ما هي المتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم

#### 1-1 ما هي؟

المتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم هي مرض التهابي يتميز بحدوث نوبات متكررة من الحمى الشديدة التي تدوم عادة لمدة أسبوعين أو ثلاثة أسابيع، وعادة ما يصحب هذه الحمى اضطرابات في الجهاز الهضمي (ألم في المعدة وقيء وإسهال) وظهور طفح جلدي أحمر مؤلم وألم في العضلات وتورم المنطقة المحيطة بالعينين، ويمكن ملاحظة حدوث اختلال في وظائف الكلى في مرحلة متأخرة من المرض، ومن المحتمل ملاحظة وجود حالات إصابة في نفس العائلة.

#### 2-1 ما مدى شيوعها؟

يُعتَقَد أن المتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم من الأمراض النادرة ولكن الانتشار الحقيقي لهذا المرض غير معروف حالياً. ويصيب هذا المرض الذكور والإناث على حد سواء وتكون بداية الإصابة به خلال مرحلة الطفولة ومع ذلك توجد حالات من المرضى كانت بداية إصابتهم في مرحلة البلوغ. أول حالات سُجِّلت لهذا المرض كانت لمرضى من أصل أيرلندي-اسكتلندي؛ ومع ذلك اكتُشِفَت أيضاً حالات إصابة بالمرض في جنسيات أخرى مثل: الفرنسيين، والإيطاليين، واليهود السفرديم، والأشكناز، والأرمان، والعرب، والقبيليين من المغرب. لم يتضح أن للفصول والمناخ أي تأثير على مسار المرض.

#### 3-1 ما هي أسباب هذا المرض؟

ترجع الإصابة بالمتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم إلى شذوذ وراثي في أحد البروتينات (مستقبل عامل نخر الورم [TNFR1])، مما يؤدي إلى ارتفاع الاستجابة الالتهابية الحادة الطبيعية لدى المريض. ومستقبل عامل نخر الورم هو أحد المستقبلات

الخلوية الخاصة بجزء التهابي قوي يسري في الدورة الدموية يُعرف بعامل نخر الورم بروتين تغيير بين تربط التي المباشرة العلاقة إلى الآن حتى التوصل يتم لم و (TNF). المصاحبة الوقائية المتلازمة في الملحوظة المتكررة الشديدة الالتهابية والحالة TNFRI لمستقبلات عامل نخر الورم؛ فقد تتسبب عدوى أو إصابة أو ضغط نفسي في حدوث تلك النوبات.

#### 4-1 هل المرض وراثي؟

المتلازمة الوقائية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم هو مرض وراثي مثل أي مرض من الأمراض الوراثية الصبغية الجسدية السائدة، وهذا الشكل من الوراثة يعني أن المرض ينتقل من أحد الأبوين المصاب بالمرض ويحمل نسخة غير عادية من الجين TNFRI. وجميع الأشخاص لديهم نسختان من جميع الجينات؛ وبالتالي، تبلغ نسبة خطر نقل نسخة بها طفرة من جين TNFRI من الشخص المصاب من أحد الأبوين إلى كل طفل 50%. وعلاوة على ذلك. وقد تكون الطفرة جديدة، وفي هذه الحالة لا يكون أحد الأبوين مصاباً بالمرض ولا يحمل جين TNFRI به طفرة ولكن يظهر اختلال في جين TNFRI عند حمل الطفل، وفي هذه الحالة، يعد خطر تكوّن جين TNFRI لدى طفل آخر أمر عشوائي.

#### 5-1 لماذا أصيب طفلي بهذا المرض؟ وهل يمكن الوقاية منه؟

تعتبر المتلازمة الوقائية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم مرضاً وراثياً، والشخص الحامل للطفرة الجينية قد تظهر (أو لا تظهر) عليه الأعراض السريرية للمتلازمة الوقائية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم، والمرض لا يمكن حالياً الوقاية منه.

#### 6-1 هل هو معدٍ؟

المتلازمة الوقائية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم ليست مرضاً معدياً؛ فلا يُعاني من هذا المرض إلا الأشخاص المصابين وراثياً.

#### 7-1 ما هي الأعراض الرئيسية؟

تتمثل الأعراض الرئيسية لهذا المرض في نوبات متكررة من الحمى التي عادة ما تستمر لأسبوعين أو ثلاثة أسابيع ولكن هذه المدة تطول أو تقصر في بعض الأحيان، وهذه النوبات تكون مصحوبة برعشة وآلام عضلية شديدة في الجذع والطرفين العلويين، فضلاً عن ظهور الطفح الجلدي المعتاد الأحمر المؤلم في مناطق الالتهابات بالجلد والعضلات. معظم المرضى يشعرون بآلام تقلصات عضلية شديدة أثناء ظهور نوبات المرض والتي تزداد شدتها تدريجياً وتتجه إلى أجزاء أخرى من الأطراف المتأثرة ويتبعها ظهور الطفح الجلدي، كما أن من الشائع انتشار آلام البطن مع الإحساس بالغثيان والقيء. ومن مميزات المرض التهاب الغشاء الذي يغطي الجزء الأمامي من العين (الملتحمة) أو انتفاخ المنطقة المحيطة بالعين، ومع ذلك قد يحدث هذا العرض مع أمراض أخرى. كما سُجِّل شعور المرضى بآلام

بالصدر نتيجة لالتهاب الجنبَة (الغشاء المحيط بالرئتين) أو التأمور (الغشاء المحيط بعضلة القلب).

يكون مسار المرض لدى بعض المرضى - خاصة في مرحلة البلوغ - متقلّباً وشبه مزمن؛ ويتسم بنوبات من آلام البطن والمفاصل والعضلات ومظاهر عينية مع أو بدون حمى وارتفاع مستمر في المعلمات المعملية للالتهاب. والداء النشواني هو أشد ما قد يحدث من المضاعفات طويلة المدى للمتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم والذي يُصيب نسبة 14% من المرضى، وترجع الإصابة بالداء النشواني إلى ترسب أنسجة جزيء يسري في الدورة الدموية يُنتج أثناء الالتهابات يُطلق عليه الأميلويد A المصلي، وبؤدي الترسيب الكلوي للأميلويد A إلى فقدان كمية كبيرة من البروتينات في البول ويتطور ذلك إلى الإصابة بفشل كلوي.

### 1-8 هل يتشابه هذا المرض بين طفل وآخر؟

يختلف ظهور المتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم من مريض إلى آخر من حيث مدة كل نوبة ومدة فترات عدم ظهور الأعراض، كما يختلف أيضاً من حيث ظهور الأعراض الأساسية مجتمعة، ويرجع تفسير ذلك جزئياً إلى العوامل الوراثية.

## 2- التشخيص والعلاج

### 1-2 كيف يتم تشخيصه؟

سيسبك أي طبيب خبير في الإصابة بالمتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم على أساس الأعراض السريرية المكتشفة خلال الفحص البدني والتاريخ المرضي للعائلة.

هناك تحاليل دم عديدة تعتبر مفيدة للكشف عن الالتهابات خلال التعرض للنوبات، ولا يؤكد التشخيص إلا من خلال إجراء تحليل جيني يُثبت بالدليل وجود طفرات جينية. التشخيصات التفريقية عبارة عن حالات أخرى تظهر معها حمى متكررة ومنها حالات الالتهابات والأورام الخبيثة وغيرها من الأمراض الالتهابية المزمنة بما في ذلك الأمراض الأخرى ذاتية الالتهاب مثل حمى البحر المتوسط العائليّة (FMF) وعوز إنزيم ميفالونات كيناز (MKD).

### 2-2 ما هي الفحوصات اللازمة؟

تعتبر الفحوصات المعملية مهمة في تشخيص المتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم؛ فالفحوصات مثل سرعة الترسيب في الدم والبروتين المتفاعل C وبروتين الأميلويد A المصلي والعد الدموي الشامل والفيبرونوجين مهمة خلال النوبات لتقييم مدى الالتهاب، وتُكرّر هذه الفحوصات بعد أن تزول الأعراض عن الطفل لمعرفة ما إذا كانت النتائج قد عادت إلى الوضع الطبيعي أو شبه الطبيعي. كما يتم تحليل عينة من البول بحثاً عن وجود بروتينات أو خلايا دم حمراء، فقد تكون هناك

تغيرات مؤقتة خلال النوبات، حيث سيستمر ظهور مستويات بروتين في البول لدى المرضى المصابين بالداء النشواني. فضلاً عن إجراء تحليل جزيئي لجين TNFR1 في معامل متخصصة في الوراثة.

## 2-3 ما هي العلاجات؟

لا يوجد حتى الآن علاجاً للوقاية أو الشفاء من المرض، ولكن تُساعد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية ( "NSAIDs" مثل النابروكسين naproxen أو الإيبوبروفين ibuprofen أو الاندوميتاسين indomethacin) في تخفيف حدة الأعراض، وغالباً ما يكون إعطاء جرعة كبيرة من الكورتيكوستيرويدات corticosteroids فعالاً ولكن قد يؤدي استخدامها بشكل دائم إلى ظهور آثار جانبية خطيرة. وقد تبين أن الحصار المحدد لل سيتوكينات الالتهابية من عامل نخر الورم بمستقبل عامل نخر الورم الذوّاب (إتانيرسيبت etanercept) من العلاجات الفعالة لبعض المرضى للوقاية من نوبات الحمى. وعلى العكس من ذلك، فقد تم ربط استخدام الأجسام المضادة أحادية التسيطة لعامل نخر الورم بتفاقم المرض. وتم حديثاً تسجيل استجابة جيدة لدواء يثبط أحد السيتوكينات الأخرى (IL-1) لدى بعض الأطفال المصابين بالمتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم.

## 2-4 ما هي الآثار الجانبية للعلاج بالأدوية؟

تتوقف الآثار الجانبية على الدواء المستخدم، فمضادات الالتهاب غير الستيرويدية يمكن أن تؤدي إلى التعرض للصداع وقرحة في المعدة وتلف في الكلى، بينما تزيد الكورتيكوستيرويدات و العلاجات البيولوجية (مثبطات عامل نخر الورم والسيتوكين IL-1) من التعرض للعدوى، فضلاً عن أن الكورتيكوستيرويدات قد تتسبب في مجموعة كبيرة متنوعة من الآثار الجانبية.

## 2-5 إلى متى يجب أن تدوم معالجة المرض؟

نظراً إلى أن عدد المرضى الذين عُولجوا بمضاد عامل نخر الورم ومضاد السيتوكين IL-1 صغير نسبياً، ليس من الواضح تماماً ما إذا كان من الأفضل معالجة كل نوبة حمى جديدة إبان حدوثها أو الاستمرار في المعالجة وإذا كان الأمر كذلك، فإلى متى سيكون ذلك.

## 2-6 ماذا عن العلاجات التكميلية أو غير التقليدية؟

لا توجد تقارير منشورة تُفيد بأن هناك علاجات تكميلية فعالة.

## 2-7 ما هي الفحوصات الطبية العامة الدورية اللازمة؟

يجب أن يُجري المريض الذي يخضع للعلاج تحاليل دم وبول كل شهرين أو ثلاثة شهور على الأقل.

## 8-2 إلى متى تدوم الإصابة بالمرض؟

المتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم هي مرض دائم مدى الحياة، ومع ذلك قد تقل شدة نوبات الحمى مع تقدم العمر ويمكن ملاحظة تحول مسار المرض ليصبح مزمنًا ومتقلبًا بشكل أكبر، ولكن للأسف، لا يمنع هذا التطور إمكانية الإصابة بالداء النشواني.

## 9-2 هل من الممكن التعافي تماماً من المرض؟

كلا، وذلك بسبب أن المتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم من الأمراض الوراثية.

## 3- الحياة اليومية

### 1-3 كيف يمكن أن يؤثر هذا المرض على الحياة اليومية للطفل المصاب وعائلته؟

تعرقل النوبات المتكررة الطويلة سير الحياة العائلية وربما تتعارض مع وظيفة أحد الوالدين أو المريض، وغالباً ما يتأخر كثيراً التوصل للتشخيص الصحيح للمرض، مما قد يؤدي إلى قلق الوالدين واتخاذ إجراءات طبية غير ضرورية في بعض الأحيان.

### 2-3 ماذا عن المدرسة؟

تتسبب النوبات المتكررة في مشاكل في الذهاب إلى المدرسة، ولكن مع العلاج الفعال، سيقبل معدل التغيب عن المدرسة. ويجب إعلام المعلمين بمرض الطفل وما يجب فعله في حالة تعرضه لنوبة في المدرسة.

### 3-3 ماذا عن ممارسة الرياضة؟

لا توجد قيود مفروضة على ممارسة الرياضة، ومع ذلك، قد يحول التغيب المتكرر عن المباريات والتدريبات دون مشاركة المريض في الرياضات الجماعية التنافسية.

### 4-3 ماذا عن النظام الغذائي؟

لا يوجد نظام غذائي معين.

### 5-3 هل يمكن للمناخ التأثير على مسار المرض؟

---

كلا، ليس بإمكانه ذلك.

### **3-6 هل يمكن للطفل المصاب بهذا المرض تلقي التطعيمات؟**

نعم، يمكن للطفل أن يتلقى التطعيمات بل يجب ذلك، مع أنه قد يُثير نوبات الحمى لديه، لا سيما في حالة معالجة طفلك باستخدام الكورتيكوستيرويدات أو العلاجات البيولوجية، حيث تعتبر التطعيمات ضرورية للحماية من احتمالات الإصابة بالعدوى.

### **3-7 ماذا عن الحياة الجنسية والحمل ووسائل منع الحمل؟**

يمكن للمرضى الذين يعانون من المتلازمة الوقتية المصاحبة لمستقبلات عامل نخر الورم أن يحظوا بنشاط جنسي طبيعي وإنجاب أطفال، ولكن يجب أن يُدركوا أن هناك احتمالية بنسبة 50% أن يُصاب أطفالهم بهذا المرض، ويجب تقديم توعية وراثية لمناقشة هذا الجانب مع الأطفال والعائلات.