

## التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب

نسخة من 2016

### 3- التشخيص والعلاج

#### 1-3 ما هي الاختبارات المعملية اللازمة؟

أثناء التشخيص، هناك اختبارات معملية مفيدة - إلى جانب فحوصات المفاصل وفحوصات العين - من أجل الوقوف بشكل أوثق على نوع التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب ومعرفة ما إذا كان المريض معرض لخطر الإصابة بمضاعفات مثل التهاب القزحية والجسم الهدبي المزمن.

يعتبر العامل الروماتويدي (RF) اختباراً معملياً يعمل على كشف الجسم المضاد الذاتي والذي، إذا جاءت نتيجته موجبة ومستمرة بدرجات تركيز عالية، يُشير إلى النوع الفرعي من التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب. وغالباً ما تكون نتائج اختبار الأجسام المضادة لأنوية الخلايا موجبة عند المرضى الذين لديهم بداية مبكرة لالتهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب القليل. وهذه النسبة من المرضى عُرضة بدرجة كبيرة إلى خطر الإصابة بالتهاب القزحية والجسم الهدبي المزمن ومن ثم يلزمهم الانتظام على جدول لفحوصات العين باستخدام المصباح الشقي (كل ثلاثة أشهر). اختبار الزمرة النسيجية B27-HLA عبارة عن واصم خلوي يكون موجباً فيما يصل إلى 80% من المرضى المصابين بالتهاب المفاصل المرتبط بالتهاب الارتكاز. وتأتي نتيجته موجبة فقط في 5-8% من الأصحاء.

من المفيد إجراء فحوصات أخرى مثل اختبار معدل ترسب الكريات الحمراء (ESR) أو البروتين المتفاعل-C (CRP) التي يُقاس بها الالتهاب بشكل عام، ولكن قرارات التشخيص وكذلك العلاج تستند إلى المظاهر السريرية بشكل أكبر عن الاختبارات المعملية. وبناءً على العلاج، قد يحتاج المرضى إلى إجراء اختبارات دورية (مثل: عد خلايا الدم، اختبار وظائف الكبد، اختبار البول) بحثاً عن الآثار الجانبية للعلاج ولتقييم مقدار السمية المحتمل في الدواء الذي قد لا يكون له أية أعراض. يجري تقييم الالتهاب في المفاصل بشكل أساسي عن طريق الفحص السريري وفي بعض الأحيان بالفحوصات التصويرية مثل التصوير بالموجات فوق الصوتية. كما قد يفيد إجراء فحص بشكل دوري بالأشعة السينية والرنين المغناطيسي لتقييم صحة العظام ونموها ومن ثم تغيير العلاج بما يتناسب مع الحالة.

### 3-2 كيف يمكننا علاجه؟

لا يوجد علاج محدد للتهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب. والهدف من العلاج هو تخفيف الألم والتعب والتصلب والوقاية من تضرر المفاصل والعظام وتقليل التشوه إلى أدنى حد وتحسين مستوى الحركة للحفاظ على استمرار عملية النمو والتطور في كافة الحالات المصابة بأنواع التهاب المفاصل. حدث في العشر سنوات الأخيرة تطورات هائلة في علاج التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب مع طرح أدوية تعرف بالعوامل البيولوجية. ولكن، بعض الأطفال قد يكونون "مقاومين للعلاج" بما يعني أن المرض ما زال نشطاً وما زال التهاب المفاصل قائماً رغم العلاج. وهناك بعض الخطوط الإرشادية لاتخاذ القرار بشأن العلاج، رغم وجوب تكييف العلاج لكل طفل بما يناسبه. كما تُعتبر مشاركة الوالدين في قرار العلاج أمر مهم للغاية أيضاً.

يستند العلاج في المقام الأول إلى استخدام أدوية تثبط الالتهاب الجسمي الشامل و/أو المفصلي وإلى إجراءات إعادة التأهيل التي تحافظ على استمرار المفاصل في أداء وظائفها وتسهم في منع التشوهات.

العلاج معقد نوعاً ما ويتطلب تعاوناً من مختلف الأخصائيين (أخصائي روماتيزم الأطفال، جراح العظام، أخصائي العلاج الطبيعي والمهني، أخصائي العيون).

يوضح القسم التالي إستراتيجيات العلاج الحالية الخاصة بالتهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب. ويمكن الإطلاع على مزيد من المعلومات عن أدوية بعينها في قسم "العلاج بالأدوية". كما يُرجى الانتباه إلى أن كل دولة لديها قائمة بالأدوية المعتمدة، ومن ثم فليست كل الأدوية المدرجة في القائمة متاحة في كل الدول.

### مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAID)

طلت مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAID) بشكل تقليدي هي العلاج الأساسي لكافة صور التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب وغيرها من أمراض الأطفال الروماتيزمية. وهي أدوية عَرَضِيَّة مَضادة للالتهاب ومضادة للحمى (لتهدئة الحمى)، ويُقصد بكلمة "عَرَضِيَّة" أنه لا يمكنها أن تؤدي إلى هجوع المرض، ولكن تعمل على التحكم في الأعراض الناتجة عن الالتهاب. أكثر ما يُستخدم منها هو دواء نابروكسين وإيبوبروفين والأسبرين، وعلى الرغم من كونها فعالة ورخيصة الثمن، إلا أنها يقل استخدامها اليوم نظراً إلى خطر السُّمية الكامن فيها في المقام الأول (أعراض مجموعة في حالة مستويات الدم المرتفعة، سُمية الكبد بخاصة في التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي). عادة ما تُعتبر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية من المواد التي يتقبلها الجسم إلى حد كبير: أكثر الآثار الجانبية شيوعاً عند البالغين هي الاضطرابات المعوية - والتي لا تشيع عند الأطفال. في بعض الأحيان، وربما يكون أحد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية فعالاً بينما لا يكون لغيره أي فعالية، ولا يُنصح بالجمع بين مختلف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية. ويتم الوصول إلى التأثير الأمثل على التهاب المفاصل بعد عدة أسابيع من العلاج.

### حقن المفاصل

تُستخدم حُقن المفاصل عند وجود مفصل واحد أو أكثر به نشاط حاد للمرض يعيق الحركة العادية لهذا المفصل و/أو يسبب ألماً شديداً للطفل. والدواء المحقون عبارة عن مستحضر

كورتيكوستيرويد (كورتيزون) طويل المفعول. ويُستحسن إعطاء عقار تريامسينولون هيكساستونيد hexacetonide triamcynolone نظراً لمفعوله الممتد (يدوم لعدة أشهر في المعتاد): يكون امتصاصه في الدوران المجموعي في الحد الأدنى. وهو العلاج الموصى به للصورة قليلة العدد ويُستخدم كعلاج إضافي في بقية الصور. يمكن تكرار هذه الصورة من العلاج مرات عدة مع نفس المفصل. ويمكن حقن المفصل باستخدام تخدير موضعي أو عام (عادة في الأعمار الأقل) بناءً على عمر الطفل ونوع المفصل وعدد المفاصل اللازم حقنها. ولا يوصى في العادة بحقن نفس المفصل أكثر من 3 إلى 4 مرات في السنة. عادة ما يصاحب حقن المفاصل علاج آخر لتحقيق تحسُّن سريع للألم والتصلب - عند الحاجة أو لحين بدء مفعول الأدوية الأخرى.

### أدوية المستوى الثاني

تُستخدم أدوية المستوى الثاني مع الأطفال الذين لديهم حالة التهاب مفاصل متطورة رغم تلقي العلاج المناسب بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية وحقن كورتيكوستيرويد (الكورتيزون) corticosteroid. وعادة ما تُضاف أدوية المستوى الثاني بوجه عام إلى العلاج السابق بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية الذي عادة ما يكون مستمرًا. ولا يظهر أثر معظم أدوية المستوى الثاني ظهوراً كاملاً إلا بعد أسابيع أو شهور عدة من العلاج.

### ميثوتريكسات

لا شك أن الميثوتريكسات methotrexate يمثل دواء المستوى الثاني المفضل على مستوى العالم لعلاج المصابين بالتهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب. وذلك حيث أثبتت العديد من الدراسات مدى كفاءته وكذلك سجل سلامته على مدار سنوات عدة من استخدام الدواء. وقد توصلت الأدبيات الطبية إلى تحديد أقصى جرعة فعالة الآن (15 ملجم في المتر المربع سواء عن طريق الفم أو الحقن والذي عادة ما يكون عن طريق الحقن تحت الجلد). لهذا يُعتبر تناول الميثوتريكسات أسبوعياً هو الدواء المفضل، وبخاصة مع الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل مجهول السبب المتعدد. وهو فعال في غالبية المرضى. وله نشاط مضاد للالتهاب ولكنه قادر أيضاً - عند بعض المرضى ومن خلال آليات غير معلومة - على تقليص تطور المرض، بل قد يؤدي إلى تقليص أعراض المرض. والدواء يتقبله الجسم بشكل جيد في المعتاد؛ ويمثل كل من عدم تحمل المعدة له وارتفاع مستويات ناقلات الأمينات في الكبد أهم الآثار الجانبية له. وأثناء العلاج، تلزم مراقبة السُّمية المحتملة بالفحص المعملّي الدوري.

الميثوتريكسات هو دواء معتمد حالياً للاستخدام في علاج التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب في كثير من الدول حول العالم. كما يُنصح أيضاً أن يصاحب الميثوتريكسات إعطاء حمض الفوليك أو الفولينيك - وهو فيتامين يقلل من خطر الآثار الجانبية، وخاصة على وظائف الكبد.

### ليفلونوميد

الليفلونوميد هو بديل الميثوتريكسات، وخاصة مع الأطفال الذين لا يتقبل جسداهم الميثوتريكسات. ويُعطى الليفلونوميد Leflunomide للمرضى في صورة أقراص، وقد تمت دراسة آثار هذا الدواء مع التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب وثبتت فاعليته. ومع ذلك،

فإن هذا العلاج أعلى ثمنًا من الميثوتريكسات.

### السالازوباييرين و السيكلوسبورين

ثبتت أيضًا فعالية أدوية أخرى غير حيوية مثل السالازوباييرين salazopyrin, في علاج التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب، ولكن تقل درجة تقبل الجسم فيه عن الميثوتريكسات. والتجربة مع السالازوباييرين محدودة جدًا مقارنة بالميثوتريكسات. وحتى الآن، لم تُجر دراسات كافية تتناول التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب لتقييم فعالية أدوية أخرى من المحتمل أن يكون لها أثر إيجابي مثل السيكلوسبورين cyclosporin. يقل استخدام السالازوباييرين والسيكلوسبورين في الوقت الحالي، على الأقل في الدول التي تزيد فيها وفرة العوامل البيولوجية. السيكلوسبورين هو دواء قيم للغاية، حين يكون مصاحبًا للكورتيكوستيرويدات (الكورتيزون)، في علاج متلازمة تنشيط البلاعم لدى المصابين بالتهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي، وهي إحدى المضاعفات الحادة المهددة للحياة لالتهاب المفاصل مجهول السبب المجموعي، وتعتبر ثانوية للتنشيط العام الهائل لعملية الالتهاب.

### الكورتيكوستيرويدات (الكورتيزون)

الكورتيكوستيرويدات هي مضادات الالتهاب المتاحة الأكثر فعالية ولكن استخدامها محدود بسبب كونها مرتبطة - على المدى الطويل - بعدة آثار جانبية كبيرة منها هشاشة العظام وتوقف النمو. ومع ذلك، فالكورتيكوستيرويدات corticosteroids ذات أهمية في علاج الأعراض المجموعية التي تقاوم العلاجات الأخرى وفي علاج المضاعفات المجموعية المهددة للحياة وأيضًا كدواء "جسر" للسيطرة على مرض حاد أثناء انتظار بدء مفعول أدوية المستوى الثاني. تُستخدم الكورتيكوستيرويدات الموضعية (قطرات للعين) في علاج التهاب القرنية والجسم الهدبي. وفي الحالات التي تزيد درجة حدتها، قد يلزم إعطاء حقن الكورتيكوستيرويدات بمحيط المقلة (داخل مدار العين) أو الكورتيكوستيرويد المجموعي.

### العوامل البيولوجية

ظهرت وجهات نظر جديدة في الأعوام الأخيرة عن أدوية تُعرف باسم العوامل البيولوجية إنتاجها يتم التي الأدوية عن للتعبير المصطلح هذا الأطباء ويستخدم biologic agents. بالهندسة الحيوية، وهي الأدوية الموجهة في المقام الأول لجزيئات محددة (عامل نخر الورم بخلاف) (التائية الخلية في تحفيزي جزيء أو 6 إنترلوكين أو 1 إنترلوكين أو (TNF) الميثوتريكسات أو الليفلونوميد. وتُعرف العوامل البيولوجية بأنها وسائل مهمة لوقف عملية الالتهاب التي لا تنفك تصاحب التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب. ويوجد حاليًا العديد من العوامل البيولوجية التي تم اعتمادها جميعًا، وخاصة للاستخدام مع التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب (راجع تشريعات طب الأطفال أدناه).

### الأدوية المضادة لعامل نخر الورم

الأدوية المضادة لعامل نخر الورم هي عوامل توقف عامل نخر الورم - الذي يعد وسيطًا أساسيًا في عملية الالتهاب - بشكل انتقائي. وتُستخدم هذه الأدوية بشكل منفرد أو مع

الميثوتريكسات، وتتسم بالفعالية مع معظم المرضى. كما أن لها أثراً سريعاً جداً، ودرجة السلامة فيها قد ثبتت فعاليتها لمدة لا تقل عن بضع سنوات من العلاج (راجع قسم السلامة أدناه)؛ ولكن يلزم إجراء متابعات أطول للوقوف على الآثار الجانبية المحتملة على المدى البعيد. تُعتبر العوامل البيولوجية لعلاج التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب - بما في ذلك مختلف أنواع مُحصرات عامل نخر الورم - هي العوامل الأكثر شيوعاً في الاستخدام وتختلف إلى درجة كبيرة من حيث طريقة الإعطاء وعدد مرّاته. فعلى سبيل المثال: يُعطى الإتانرسبت etanercept تحت الجلد مرتين أو مرة في الأسبوع، والأداليموماب adalimumab عن شهر كل infliximab والإنفليكسيماب، أسبوعين كل الجلد تحت adalimumab الحقن في الوريد. ولا تزال هناك أدوية أخرى تحت الاختبار (مثل: الجوليموماب golimumab، وهناك الأطفال مع certolizumab pegol بيجول والسيرتوليزوماب، golimumab، جزيئات أخرى تتم دراستها في البالغين قد تصبح متاحة للأطفال في المستقبل. في العادة، يتم استخدام العلاجات المضادة لعامل نخر الورم في معظم فئات التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب باستثناء التهاب المفاصل القليل المستدام، والذي لا يتم علاجه في العادة بعوامل بيولوجية. ويكون لها جرعات محدودة بشكل أكثر في التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي، حيث لا تُستخدم العوامل البيولوجية الأخرى في العادة مثل مضاد الإنترولكين 1 (الآنكينارا anakinra والكاناكينوماب canakinumab) أو مضاد الإنترولكين 6 (التوسيليزوماب tocilizumab). تُستخدم العوامل المضادة لعامل نخر الورم إما وحدها أو مع الميثوتريكسات. ومثلها مثل كافة أدوية المستوى الثاني الأخرى، يجب إعطاؤها تحت إشراف طبي صارم.

### **مضاد البروتين CTL4Ig (الأباتاسبت abatacept)**

الأباتاسبت هو عقار له آلية عمل مختلفة موجهة نحو بعض خلايا الدم البيضاء المسماة بالخلايا اللمفاوية التائية. وفي الوقت الحالي، يمكن استخدام الأباتاسبت لعلاج الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل المتعدد ممن لا يستجيبون للميثوتريكسات أو غيرها من العوامل البيولوجية.

### **مضاد الإنترولكين 1 (الآنكينارا و الكاناكينوماب ) ومضاد الإنترولكين 6 )**