



www.pediatric-rheumatology.printo.it

تب های عود کننده با یک ژن غیرطبیعی

مقدمه کلی

پیشرفت در تحقیقات تازه به وضوح نشان می دهد که بعضی از بیماری های نادر تب دار بعلت غیرطبیعی شدن ژنها ایجاد می شوند و خیلی از اوقات اعضای دیگری از این خانواده نیز به تب های عود کننده مبتلا هستند.

آرمالی ژنتیکی چه معنایی دارد؟

غیرطبیعی شدن ژنتیکی به معنای آنست که بر اثر اتفاقی که "جهش" ژن نامیده میشود، ژن تغییر شکل یافته و با این تغییر شکل، کار آن نیز عوض میشود در نتیجه با دادن اطلاعات غلط به بدن باعث ایجاد بیماری می گردد. در سلولهای بدن هر فرد دو نسخه از هر ژن وجود دارد که یک نسخه آن از مادر و نسخه دیگر از پدر به ارث رسیده است. جهش ژن به دو صورت اتفاق می افتد:

الف- در صورتیکه ژن جهش یافته در والدین وجود داشته باشد:

- یا به شکل *Recessive* یا مغلوب: که به معنای آنست که یک ژن جهش یافته در هر یک از والدین وجود دارد. از آنجا که بیماری فقط زمانی اتفاق می افتد که یک فرد دارای دو ژن معیوب باشد، این افراد بیماری را نشان نخواهند داد. احتمال ارث بردن کودک از چنین والدینی یک به چهار است.

- و یا به شکل *Dominant* یا غالب: که در اینجا وجود تنها یک ژن جهش یافته برای بروز بیماری کفایت می کند. در این حالت یکی از والدین خود بیمار است و ریسک انتقال بیماری به کودک وی یک به دو می باشد.

ب - جهش ژن در زمان لقاح در والدینی که فاقد آن بوده اند اتفاق افتاده باشد. در این حالت که بنام جهش ژنی "*de novo*" خوانده می شود. فرض بر اینست که احتمال خطر انتقال به فرزند دیگر (بیشتر از حالات اتفاقی) نخواهد بود. اما فرزندان کودک مبتلا شده ریسک مشابهی با جهش ژن به شکل غالب خواهند داشت، در اینجا چنانچه اشاره شد ریسک ابتلای کودک یک به دو خواهد بود.

Hereditary recurrent fevers

Familial Mediterranean Fever

Familial Hibernian Fever or TNF Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS)

TRAPS: TNFR (Tumor Necrosis Factor Receptor 1) Associated periodic Syndromes

این بیماری چیست؟

TRAPS ها سندرمهایی با فرم توارثی غالب هستند که با تبهای شدید غالباً به مدت ۲ تا سه هفته مشخص می شوند. در شکل متداول با اختلالات گوارشی، راشهای دردناک قرمز رنگ، درد عضلانی و تورم اطراف پلک تظاهر پیدا می کنند. این بیماری ها جدیداً شناخته شده اند. سیر TRAPS نسبتاً خوش خیم و از بیماری های خود بخود محدود شونده میباشد، اگر چه در ۱۴% موارد آن، آمیوئیدوز میتواند بصورت ثانویه (به قسمت علایم اصلی بیماری مراجعه شود) به بیماری افزوده شود.

چقدر شایع است؟

TRAPS بیماری نادری تلقی می شود که تاکنون کمتر از ۱۰۰ مورد آن مشخص شده، هر چند که پروالانس واقعی آن در حال حاضر مشخص نیست. دخترها و پسرها را بیک نسبت مبتلا می کند و بنظر می رسد شیوع بیشتر آن در اواخر کودکی و دوران بلوغ باشد.

موارد اولیه آن از بیماری که اجداد ایرلندی- اسکاتلندی داشته اند گزارش شده است، اگرچه بیماری در جمعیت های دیگری مانند فرانسوی، ایتالیایی، و کلمبی های *Sephardic, Ashkenazi* و ارمنه و عربها و مراکشی ها نیز گزارش گردیده است. به نظر نمی رسد که فصل و آب و هوا تأثیری بر شعله وری های غیرقابل پیش بینی بیماری داشته باشد.

چه عواملی باعث این بیماری ها می شوند؟

TRAPS ناشی از غیر طبیعی شدن یک نوع پروتئین (گیرنده فاکتور نکروز دهنده تومور) به صورت ارثی است که باعث افزایش پاسخ التهابی حاد در بدن بیمار می گردد.

در بدن ما نوعی هورمون التهابی وجود دارد که بنام فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) خوانده می شود. اتصال این هورمون به گیرنده اش پاسخ التهابی را کاهش میدهد و فقدان آن باعث افزایش پاسخ التهابی خواهد شد. عدم وجود این کنترل میتواند توجیه کننده تظاهرات التهابی مثل تب، لرز و درد در بیمار باشد. عفونت، ضربه یا فشارهای عصبی می توانند محرک ایجاد این حملات باشند. احتمال دارد ارتباط بین آمیلوئیدوز و TRAPS بتواند ناشی از وجود عامل ژنتیکی ایجاد کننده التهاب مزمن در هر دو بیماری باشد.

آیا بیماری ارثی است؟

TRAPS یک الگوی توارثی غالب دارد بدین معنا که در یک نسل از یک خانواده بیشتر از یک مورد از آن مشاهده می گردد. هر چند با کم شدن تدریجی موارد ازدواجهای فامیلی امکان ایجاد این گونه توارث ها نیز کاهش پیدا کرده است. ژن مسنول TRAPS روی کروموزوم ۱۲ (در ناحیه 12p13) مشخص شده است. جهش در این ژن باعث غیر طبیعی شدن گیرنده TNF شده و گیرنده حاصله نخواهد توانست در ارتباط با TNF پاسخ مناسب ایمنی بوجود آورد. تا کنون ۳۳ جهش مختلف در این ژن مشخص گردیده است.

چرا بچه من به این بیماری مبتلا شده؟ آیا می شود جلوی بیماری را گرفت؟

جز در مواردی که جهش تازه ای در ژن (*de novo*) اتفاق افتاده باشد، کودک این بیماری را از یکی از والدینش که ژن جهش یافته گیرنده TNF را دارد به ارث می برد. فردی که حامل ژن جهش یافته باشد ممکنست علائم بالینی TRAPS را نشان دهد، و یا اینکه فاقد علائم بیماری باشد. بیماری TRAPS در حال حاضر قابل پیش گیری نیست.

آیا بیماری مسری است؟

TRAPS بیماری عفونی نیست، به این معنا که تنها در افرادی دیده می شود که ابتلای ژنتیکی داشته باشند.

علائم اصلی بیماری کدامند؟

علامت اصلی بیماری بروز حملات راجعه تب است که بطور مشخص دو تا سه هفته طول می کشد و همراه با لرز و درد های شدید عضلانی در ناحیه تنه و اندام فوقانی می باشد. راش مشخص آن، دردناک و به رنگ قرمز است که در حین التهاب در مناطق پوست و عضلات ظاهر می گردد.

بیشتر بیماران در شروع حملات یک نوع گرفتگی "عمقی" دردناک در عضلات پیدا می کنند که بتدریج شدت یافته و به قسمتهای دیگر دست و پا نیز انتقال پیدا میکند (مهاجرت به انتهاها) و بدنبال آن راش ظاهر می شود. درد منتشر شکم همراه با تهوع و استفراغ در این بیماران شایع است. التهاب ملتحمه و یا "ورم اطراف پلک" بیشتر اوقات مشخص کننده TRAPS است، گرچه این علامت را می توان در موارد دیگری مثل آلرژی نیز مشاهده نمود. علاوه بر این شکل متداول، گاهی از اوقات ممکنست TRAPS بصورتی متفاوت با حملاتی به مدت کمتر یا بیشتر تظاهر پیدا کند. وجود درد قفسه صدری ناشی از التهاب جنب ریه و یا اطراف قلب نیز گزارش شده است. آمیلوئیدوز شدیدترین عارضه TRAPS است که در موارد نادری اتفاق می افتد و علامت آن وجود مقادیر زیاد پروتئین در ادرار است و به طرف نارسایی کلیه پیشرفت خواهد نمود.

آیا بیماری در همه کودکان یکسان است؟

تظاهرات TRAPS از یک بیمار به بیمار دیگر هم از نظر مدت حملات و هم از نظر زمان بی علامت بودن و نیز همراه شدن علائم اصلی متغیر است. این اختلافات را می توان تا حدودی ناشی از مختلف بودن فاکتورهای ژنتیکی دانست.

چگونه تشخیص داده می شود؟

TRAPS بر اساس علائم کلینیکی و سابقه فامیلی بوسیله پزشک با تجربه حدس زده میشود. آزمایشات مختلف خون برای تأیید وجود التهاب در طول حملات مفید هستند. تشخیص بیماری تنها با بررسی ژنتیکی که نشاندهنده شواهد جهش ژن است قابل تأیید است. تشخیص افتراقی این بیماری با سایر موارد تب های راجعه و بخصوص تب مدیترانه ای و سندرم Hyper IgD می باشد.

چه درمانی دارد؟

امروزه هیچ درمان خاصی برای جلوگیری یا شفای این بیماری وجود ندارد. داروهای ضد التهابی غیر اختصاصی برای از بین بردن علائم در مدت حملات مفید هستند. دوزهای بالای استروئید غالباً موثرند اما استفاده از آنها می تواند عوارض شدیدی بدنبال داشته باشد. نشان داده شده که مهارکننده های اختصاصی TNF در صورتی که در ابتدای حمله داده شوند، برای بعضی از بیماران درمان موثری خواهند بود.

درمان بیماری تا چه مدت باید ادامه پیدا کند؟
زمان درمان محدود به مدت وجود علائم حاد بیماری است و هیچ دارویی برای جلوگیری از وجود آمدن حملات تب در بیمار وجود ندارد.

بیماری تا چه زمانی ادامه پیدا می کند؟
طبیعت TRAPS تظاهر یافتن تکراری علائم آن به شکل نامنظم در تمام مدت زندگی است.

سیر پیشرفت طولانی مدت TRAPS چگونه است؟
ریسک بالای آمیلوئیدوز ثانویه به عنوان بدترین پیش آگهی بیماری تنها در تعداد کمی از بیماران اتفاق می افتد. تعیین احتمال این خطر مشکل است، چرا که هم به عوامل محیطی و هم فاکتورهای ژنتیکی بستگی دارد. آمیلوئیدوز عارضه شدیدی است و اغلب اوقات منجر به ایجاد نارسایی کلیه می شود. در حال حاضر راه بخصوصی برای اجتناب از بروز این عارضه شناخته نشده است.

آیا امکان بهبودی کامل وجود دارد؟
این امکان در حال حاضر مشخص نیست، اما رد هم نمی شود. در واقع تغییرات ساختار ژنتیکی گیرنده TNF باعث ایجاد اختلالات سیستمیک نمی گردد. در عین حال عدم مواجهه با عناصر بالقوه محرک می تواند زمانهای بهبودی را طولانی نماید.

Mevalonate kinase Associated Periodic fever Syndrome (MAPS) (also called hyper IgD syndrome, HIDS) **سندرم تب دوره ای مربوط به مولونات کیناز**

این بیماری چیست؟
سندرم تب دوره ای مربوط به مولونات کیناز (MAPS)، تب دوره ای موروثی است که بیماران آن از حملات تکراری تب همراه با راش پوستی، تورم غدد لنفاوی گردن، استراخ، درد شکمی و اسهال شکایت دارند. استثنائاً فرم شدید بیماری MAPS در زمان تولد ظاهر می شود که بنام اسیدآوری مولونیک نیز خوانده می شود. بیماران مبتلا به این فرم دچار حملات شدید تب و نیز اختلال رشد و ضایعات عصبی می باشند. در اینجا خفیفترین فرم MAPS که بنام Hyper IgD و سندرم تب دوره ای (HIDS) شناخته شده است، شرح داده می شود. این نام از وجود مقادیر زیاد پروتئین IgD که در خون بیشتر مبتلایان وجود دارد گرفته شده است.

بیماری چقدر شایع است؟
MAPS بیماری نادری است که در تمام دنیا در حدود ۲۰۰ مورد آن شرح داده شده است. بیشتر این بیماران که اغلب در اروپای غربی بخصوص هلند و فرانسه دیده می شود به فرم خفیف بیماری مبتلا بوده اند. از طرف دیگر MAPS در بین کلیه نژادها شرح داده شده است. دخترها و پسرها به تساوی مبتلا می شوند. علائم آن غالباً در دوران کودکی اولیه و بیشتر اوقات در اولین سال زندگی شروع می شود.

علل بیماری چیست؟
MAPS نوعی نقص متابولیسمی است که از عامل ژنتیکی بوجود می آید. ژنهایی که در MAPS دخالت دارند بنام *MVK* خوانده می شوند. هر ژن حاوی ساختارهایی برای یک پروتئین اختصاصی است. *MVK* حاوی ویژگی در مورد پروتئین مولونات کیناز است. مولونات کیناز یک آنزیم است، یعنی پروتئینی که واکنش شیمیایی را در بدن تسهیل می کند. در این مورد واکنش اینست که مولونات را به فسفومولونات تبدیل نماید. این یک قدم اولیه برای تولید منبعی از ملکولهای مهم برای بدن ماست. یک نمونه شناخته شده این ملکولها کلسترول است. آنزیمهای واجد نقص ژنتیکی بر متابولیسم بدن ما تاثیر می گذارند و در نتیجه بیماری هایی مثل MAPS بنام نقص های متابولیسمی نامیده می شوند. شدت بیماری بستگی به درجه کمبود مولونات کیناز دارد. در فرم خفیف آن (سندرم افزایش IgD یا HID) فعالیت آنزیم یک تا ده درصد میزان طبیعی است. MAPS یک بیماری خود التهابی است. علیرغم بررسی های جاری هنوز نمی دانیم چگونه کمبود مولونات کیناز می تواند منجر به ایجاد التهاب یا تب گردد، اما این اتفاق وجود دارد. در مدت حملات، التهاب های ژنرالیزه وجود دارند یعنی بدن بنحوی رفتار می کند که گویی در حال مبارزه با یک عفونت شدید است. این مسئله با تب، کاهش اشتها، ضعف و نیز بالا رفتن گلبولهای سفید، سرعت سدیمانتاسیون و CRP در خون تظاهر پیدا می کند. از آنجایی که عفونتی وجود ندارد که باعث التهاب شود MAPS بعنوان بیماری خودالتهابی شناخته می شود.

این امر هنوز مشخص نیست که چرا اختلال ژنتیکی دائمی می تواند منجر به بروز نوعی بیماری که فقط در طول حملات تب خود را نشان می دهد، گردد. ممکنست حملات تب بصورت خودبخود و یا بدنبال تحریکهای عصبی، عفونتهای مختصر و متداولتر از هر چیز بعد از انجام واکسیناسیون در کودک اتفاق بیفتند.

در خانمهای مبتلا به MAPS حملات ممکنست در زمان پریرود ظاهر شود. حاملگی می تواند منجر به کاهش علائم گردد.

آیا این بیماری انتقال ارثی دارد؟

ژن *MVK* مثل بیشتر ژنهای انسان در دو نسخه در هر سلول بدن وجود دارد، که یک نسخه آن از مادر و نسخه دیگر از پدر به ارث برده می شود. تب دوره ای فقط زمانی بوجود می آید که ژن *MVK* در هر دو نسخه بصورت تغییر شکل یافته وجود داشته باشد.

این نوع توارث بعنوان اتوزوم مغلوب شناخته می شود که پدر و مادر هر کدام حامل یک ژن معیوب بصورت *MVK GENE* می باشند. از آنجا که در این افراد نسخه طبیعی ژن نیز وجود دارد ظاهراً طبیعی به نظر می رسند. اما این جفت که ناقلین سالم محسوب می شوند می توانند ژن معیوب را به کودکانشان منتقل نمایند.

در هر کودکی که از این جفت متولد می شود ۵۰٪ احتمال ناقل سالم بودن و ۲۵٪ احتمال مبتلا شدن به بیماری *MAPS* وجود دارد.

به جز در مواردی که چنین بیماری جفتی که حامل ژن معیوب است داشته باشد، کودکان وی ناقلین سالم خواهند بود. وجود نسبت فامیلی احتمال وجود ژن معیوب را در هریک از دو فرد یک جفت افزایش می دهد.

آیا *MAPS* مسری است؟

نه این بیماری مسری نیست.

علامت اصلی بیماری کدامها هستند؟

علامت اصلی این بیماری وجود حملات تب به مدت سه تا هفت روز که هر دو تا دوازده هفته یکبار تکرار شود، می باشد. حملات بطور ناگهانی شروع می شوند و غالباً همراه با یک لرز تکان دهنده، سرما، رنگ پریدگی و حتی آبی شدن انگشتان دست و پا و لب و گاهی از اوقات تشنجهای تب دار هستند. سردرد، درد شکمی، از بین رفتن اشتها و ضعف شایعند. در بیشتر این بیماران تهوع، استفراغ و یا اسهال وجود دارد. با اینکه هریک از علائم راش پوستی، زخمهای دردناک در دهان و مفاصل دیده می شوند، اما چشمگیرترین علامت، تورم غدد لنفاوی در گردن یا سایر قسمتهای بدن است.

آیا بیماری در همه کودکان به یک شکل است؟

این بیماری می تواند برحسب جهش ژن بصورت خفیف (*HIDS*) یا خیلی شدید (*Mevalonic Aciduria*) ظاهر شود. در بین افراد یک خانواده شدت بیماری ممکنست در اعضای مبتلا متفاوت باشد.

بیماری چگونه تشخیص داده می شود؟

بیماری از روی زمینه بالینی حدس زده می شود. گرچه سندرم بنام *Hyper IgD* شناخته میشود ولی گاهی از اوقات این بیماران *IgD* طبیعی دارند. تشخیص این بیماری براساس تجزیه اختصاصی ادرار جمع آوری شده در مدت حمله تب با انجام کروماتوگرافی گذاشته می شود. در صورتی که بیماری وجود داشته باشد، سطح مولونیک اسید در کروماتوگرافی افزایش نشان میدهد که لزوم انجام تست اختصاصی تری بر روی سلولهای خونی را جهت اندازه گیری فعالیت مولونات کیناز ایجاب می کند. انجام بررسیهای ژنتیکی جنبه تحقیقاتی دارد.

این آزمایشات چه اهمیتی دارند؟

امتحانات آزمایشگاهی افزایش نشانگرهای خونی التهاب (مثل سرعت رسوب گلبولی و فعال شدن پروتئین C را در طول حملات نشان می دهد. سطح *IgD* (ایمونوگلوبولین در جریان خون) سرم غالباً بالا می رود، هرچند که در مراحل اولیه بیماری ممکنست طبیعی باشد.

آیا بیماری درمان می شود/ بهبود پیدا می کند؟

MAPS شفا پیدا نمی کند و درمان موثری که مانع از حملات آن گردد در دسترس نیست. مطالعات برای یافتن درمان موثر در جریان است.

درمان آن چیست؟

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی در بعضی از بیماران مفید بوده است. تاثیر مهارکننده های *TNF* و داروهای پایین آورنده کلسترول مثل سیمواستاتین تحت بررسی است.

بیماری تا چه زمانی طول می کشد؟

MAPS یک اختلال مادام العمری است.

سیر طولانی مدت (پیش آگهی) بیماری چیست؟

شدت نوع خفیف (HIDS) با بالارفتن سن کاهش پیدا می کند. موارد دیگر می توانند ایجاد آرتریت نمایند ولی HID منجر به تخریب عضوی غیر قابل برگشت نمی گردد.

Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular (CINCA) syndrome, and related diseases

این بیماری چیست؟

سندرم پوستی-عصبی مفصلی مزمن شیرخواران (که در آمریکای شمالی بنام بیماری مولتی سیستمیک با شروع نوزادی) (NOMID) نامیده میشود و یک سندرم نادر ارثی با تب های راجعه میباشد.

در زمان تولد شایعترین علامت آن راش پوستی است که ظرف یک هفته اول عمر ظاهر می شود. CINCA بیماری شیرخوارانی است که در آنها تظاهرات عصبی بصورت مننژیت مزمن و یا درگیری مفصلی، مهمترین علایم هستند.

دو بیماری دیگر که با تاخیر بیشتری مشخص می شوند به اسامی سندرم Muckle-Wells و کهپر فامیلی ناشی از سرما (FCU) نیز با این بیماری ارتباط دارند چرا که عامل ژنتیکی آنها نیز در همین ژن شناسایی شده است.

شیوع CINCA چقدر است؟

CINCA یک بیماری بسیار نادر است، که تاکنون احتمالا کمتر از ۱۰۰ مورد آن در دنیا شناخته شده است. بیماری بصورت راش پوستی که در موقع تولد در بیشتر موارد وجود دارد تظاهر پیدا می کند و به تساوی در افراد مذکر و مونث دیده می شود. در کلیه جوامع آسیایی، قفقازی و سیاه پوستان وجود دارد. فصل بر آن اثری ندارد.

علت این بیماری چیست؟

CINCA علت ژنتیکی دارد. در نیمی از موارد جهش ژنی در ژنی که بنام CIAS1 خوانده می شود وجود دارد. CIAS1 یعنی سندرم شماره یک همراه با التهاب کرایوپرین. این ژن روی کروموزوم یک قرار دارد و شامل اطلاعاتی در مورد پروتئینی بنام کرایوپرین می باشد. واقعیت اینست که ژن تغییر شکل یافته ژنتیکی مسنول اختلال در پاسخ التهابی بدن می باشد، بدون اینکه مکانیسم قطعی این اختلال شناسایی شده باشد. هیچ عامل تحریک کننده ای برای شعله ور شدن CINCA وجود ندارد.

آیا این بیماری ارثی است؟

بیشتر مواقع هیچ فرد دیگری از فامیل مبتلا به CINCA نیست. جهش ژن در CINCA در زمان لقاح اتفاق می افتد. این امر بنام جهش ژنی *de novo* نامیده می شود. در والدینی که فاقد ژن جهش یافته باشند ریسک بیشتری از موارد اتفاقی برای ابتلای کودک دیگر به CINCA وجود نخواهد داشت. در مقابل وقتی که کودک مبتلا به CINCA قصد بچه دار شدن داشته باشد ریسک ۵۰٪ برای ابتلای فرزند وی به CINCA وجود دارد. در مواردی که هیچ نوع جهشی پیدا نشود ریسک ژنتیکی مشابه افراد عادی تلقی خواهد شد.

چرا کودک من مبتلا به این بیماری شده؟ آیا می شود جلوی آنرا گرفت؟

از آنجا که CINCA یک بیماری ژنتیکی است نوزاد متولد شده با بیماری CINCA مادام العمر مبتلا به این بیماری خواهد بود. اگر والدین این کودک خواسته باشند کودک دیگری بیآورند منطقی اینست که مشاوره ژنتیکی انجام دهند. به نظر می رسد تشخیص قبل از زایمان فقط زمانی که جهش ژن در یکی از والدین شناخته شده باشد منطقی است. امروزه هیچ امکانی برای تعیین وجود آنرمالی CINCA در مدت حاملگی با بررسی اولتراسوند وجود ندارد.

آیا CINCA مسری است؟

نه این بیماری سرایت نمی کند.

علایم اصلی آن کدامند؟

در زمان تولد نیمی از کودکان نارس هستند. آنها غالبا بیمار عفونی تلقی می شوند اما برایشان عامل میکروبی خاصی پیدا نمی شود. علامت اولیه راش جلدی است که کهپر بدون خارش را تداعی می کند. شدت آن در طول روز متغیر است. علامت بعدی در مفاصل اتفاق می افتد، درد شایع است. گاهی از اوقات ورمهای گذرا بدون تغییر شکل مشاهده می گردد. در بعضی از موارد (کمتر از ۵۰٪) نوعی بزرگ شدن در غضروف رشد و یا اپی فیز (انتهای استخوان) و یا در کشکک ممکنست وجود داشته باشد که باعث تغییر شکل مفصل شده و روی کلیشه رادیوگرافی، استخوان غیرطبیعی نشان خواهد داد. سردرد های مزمن که ناشی از التهاب مزمن مننژها هستند وجود دارند. اندازه جمجمه غالبا کمی بزرگ می شود. در بعضی از کودکان تاخیر در بسته شدن فونتانل قدامی وجود دارد. احتمال دارد افزایش فشار داخل جمجمه عامل ایجاد سردرد در این بیماران باشد. در طول زمان چشمها غیر طبیعی خواهند شد. اختلال بینایی از التهاب مزمن ناشی شده و Papilloedema در بعضی از کودکان بوجود می آید.

احساس ناشنوبایی (به درجات مختلف) و تاخیر رشد پیشرونده وجود دارد. در بچه های بزرگتر دستها کوتاه و پهن شده و نیز ممکنست کلابینگ (ضخامت یافتن انتها های انگشتان پا و دست) بوجود آورند.

آیا این بیماری در همه کودکان یکسان است؟

خیر، بیماری می تواند از درجات خفیف تا شدید متغیر باشد. در حدود ۱۰٪ موارد، التهاب مننژ دیده نمیشود و در کمتر از ۵۰٪ موارد درگیری های شدید مفصلی وجود دارد.

چگونه تشخیص داده می شود؟

CINCA بصورت بالینی قابل حدس و تائید آن توسط بررسی ژنتیکی امکان پذیر است. اختلال ژنتیکی در نیمی از افراد وجود دارد. در موارد دیگر، بیماری ممکنست ناشی از آنورمالیهای ژنتیکی که هنوز شناخته نشده اند، باشد.

آیا این بیماری درمان/ خوب می شود؟

CINCA شفا پیدا نمی کند. درمان پیش گیری کننده برای حملات آن وجود ندارد. اما درمان علامتی می تواند باعث کاهش التهاب و درد گردد. در بررسی های جدید داروهای تازه، مورد توجه و تحت بررسی هستند.

درمانهای بیماری کدامند؟

داروهای غیر استروئیدی ضدالتهابی، کورتیکو استروئید و داروهای ضد درد مورد استفاده قرار می گیرند اما هیچ درمان شفا دهنده ای وجود ندارد. بکاربردن داروهای ضد TNF مثل Etanercept اثرات ضد و نقیض نشان داده است. درمان فیزیکی وقتی که تغییر شکل مفصلی وجود داشته باشد حائز اهمیت فراوان است. ممکنست اسپلینت و کمک به راه رفتن لازم شود.

در کودکانی که مبتلا به ناشنوبایی باشند بایستی تقویت شنوایی انجام شود. در معدودی از کودکانی که کاهش دید ناشی از رسوب قرنیه وجود داشته باشد، جراحی چشم و پیوند قرنیه انجام گرفته است. همکاری با جراح ارتوپد برای اصلاح دفرمیتی ها ضرورت دارد.

بیماری چه مدت به طول می انجامد؟

CINCA یک بیماری مادام العمری است.

سیر طولانی مدت (پیش آگهی) بیماری چیست؟

کودکان مبتلا به CINCA ممکنست در سیر بیماری اختلال رشد پیدا کنند. پیشرفت عملکرد CINCA بستگی به شدت درگیری مفصلی دارد. پیش آگهی طولانی مدت آن همچنین به شدت مننژیت های مزمن بستگی خواهد داشت. بعضی از موارد نادر مرگ و میر ناشی از ضایعات مغزی دیده شده است.

Muckle-Wells syndrome (MWS) and Familial Cold Urticaria (FCU)

سندرم ماکل ولز و کهیر فامیلی ناشی از سرما

دو بیماری دیگر MWS و FCU که غالباً در کودکان بزرگتر و یا در بالغین دیده می شوند، مربوط به جهشی در یک ژن مشترک است. اما در نیمی از موارد جهش در CIAS1 وجود ندارد. مطالعات از سال ۲۰۰۳ تقریباً در ۱۰ آزمایشگاه در اروپا و آمریکای شمالی جریان دارد.

در FCU تماس با سرما باعث شعله وری بیماری می گردد.

برخلاف آن موارد فامیلی به وفور در MWS و FCU دیده می شوند که در FCU بصورت ژن اتوزوم (اتفاق هم در مذکر و هم در مونث) غالب (ابتلای یکی از والدین) منتقل می شود.

RECURRENT FEVER WITHOUT KNOWN GENETIC ANOMALY

تب های راجعه بدون آنرمالی ژنتیکی شناخته شده

Periodic fever with Aphthous Pharyngitis Adenitis (PFAPA)

بیماری چیست؟

PFAPA مخفف تب راجعه، آفت دهانی، گلودرد و آدنیت های گردنی است. این بیماری با حملات راجعه تب مشخص می شود و کودکان را در کودکی اولیه (۲ تا ۴ سالگی) مبتلا می کند. بیماری سیر مزمنی دارد ولی این بیماری مزمن با گذشت زمان تمایل به بهبود دارد. این بیماری برای اولین بار در ۱۹۸۷ شناخته و به نام سندرم مارشال خوانده شده است.

شیوع این بیماری چقدر است؟

شیوع PFAPA تا کنون مشخص نشده است ولی به نظر می رسد بیماری بیشتر از حدی که تصور می شود وجود داشته باشد.

علت اصلی بیماری کدامست؟

علت اصلی بیماری در حال حاضر شناخته نشده است. در مدت پرونده‌های تب سیستم ایمنی که قاعدتاً محافظ ما در مقابل حمله عوامل عفونی است فعال شده و فعالیت آن منجر به ایجاد پاسخ التهابی با تب، التهاب دهان و یا حلق میگردد. این التهاب خودبخود محدودشونده است و به این ترتیب هیچ علامتی از التهاب در فواصل بین دو اپیزود دیده نمی شود. هیچ عامل ژنتیکی در مدت حمله وجود ندارد.

آیا بیماری ارثی است؟

استثناً موارد فامیلی شرح داده شده اما تا کنون هیچ علت ژنتیکی برای آن مشخص نشده است.

آیا بیماری مسری است؟

با وجود اینکه عوامل عفونی می توانند نقشی در ایجاد سندرم PFAPA داشته باشند بیماری عفونی نبوده و مسری نمی باشد.

علائم اصلی بیماری کدامند؟

علائم اصلی بیماری، تب راجعه همراه با گلودرد، زخم دهانی و یا بزرگ شدن غدد لنفاوی است. اپیزودهای تب دار بطور ناگهانی شروع می شوند و برای چند روز (غالباً ۳ تا ۶ روز) ادامه پیدا می کنند. در مدت اپیزودها بیمار کاملاً رنجور به نظر می رسد و لاقلاً از یکی از سه مورد علائم اشاره شده شکایت دارد. اپیزود تب دار و تب راجعه هر چند هفته یکبار اتفاق می افتد. در فواصل حملات کودک مبتلا بدون علامت است و فعالیت طبیعی دارد. هیچگونه عواقبی مربوط به نمو کودک که در بین حملات کاملاً سالم است وجود ندارد.

آیا بیماری در همه کودکان یکسان است؟

اشکال اصلی که در بالا شرح داده شد در کلیه کودکان مبتلا وجود دارد، هرچند بعضی از کودکان ممکنست به فرمهای خفیف تری از بیماری مبتلا باشند و یا اینکه ممکن است علائمی مانند ضعف، درد مفصلی و شکم درد، سردرد، استقرآخ، اسهال و یا سرفه نیز پیدا کنند.

بیماری PFAPA چگونه تشخیص داده می شود؟

هیچگونه علامت آزمایشگاهی یا تصویری اختصاصی برای بیماری وجود ندارد. بیماری بر حسب تظاهرات کلینیکی تشخیص داده می شود. قبل از اینکه تشخیص بیماری به تایید برسد لازمست کلیه بیماری هایی که میتوانند علائم مشابهی داشته باشند رد شوند.

چه امتحانات آزمایشگاهی وجود دارد؟

آزمایشاتی مثل سرعت رسوب گلبولی (ESR) یا CRP که نشان دهنده التهابهای عمومی هستند که افزایش آنها تنها در زمان حملات ارزشمند است.

آیا بیماری درمان/خوب می شود؟

هیچ درمان اختصاصی برای شفای سندرم PFAPA وجود ندارد. هدف از درمان کنترل علائم در مدت اپیزودهای تب دار است. در اکثر موارد بیماری خوبخود بهبود یافته، پس از مدتی ناپدید می شود.

چه درمانهایی دارد؟

علائم PFAPA غالباً پاسخ خوبی نسبت به پاراستامول یا داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی ندارند. مشخص شده یک دوز منفرد پردنیزون در زمان شروع علائم، مدت علائم را کوتاه می کند. اگرچه فواصل بین اپیزودها نیز ممکنست با این درمان کاهش پیدا کند و اپیزود تب دار بعدی ممکنست قبل از آنچه انتظار می رفته ظاهر شود. در بعضی از بیماران می توان لوزه برداری انجام داد.

سیر بیماری چیست؟

بیماری ممکنست تا چند سال طول بکشد. با گذشت زمان فواصل بین حملات تب دار افزایش یافته و بالاخره علائم خودبخود بهبود پیدا خواهند نمود.

آیا ممکن است شفای کامل پیدا شود؟

PFAPA در طولانی مدت قبل از بلوغ معمولاً بخودی خود بهبود پیدا می کند. بیماران دچار PFAPA علیرغم طولانی شدن بیماری آسیبی نمی بینند. رشد و نمو کودک معمولاً تحت تاثیر این بیماری قرار نمی گیرد.