www.printo.it/pediatric-rheumatology/BH/intro

المتلازمة الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين (CAPS)

نسخة من 2016

1- ما هي المتلازمة الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين؟

1-1 ما هي؟

المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين (CAPS) هي مجموعة من أمراض الالتهابات الذاتية النادرة التي تشمل متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة (FCAS) ومتلازمة ماكل-ويلز (MWS) ومتلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال (CINCA) والتي تُعرف أيضًا باسم مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم (NOMID). وُصفت هذه المتلازمات في البداية على أنها حالات طبية متمايزة رغم وجود بعض التشابهات الطبية: غالبًا ما يظهر على المرضى أعراض متداخلة منها الحمى والطفح الجلدي الذي يُشبه الشرى (شبه شروي) مع تأثر المفاصل بدرجات متفاوتة الحدة يصحبه التهاب مجموعي.
توجد هذه الأمراض الثلاث على سلسة متصلة من الحدة: متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة هي الحالة الأقل حدة، ومتلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال (مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم) هي الحالة الأكثر حدة، بينما متلازمة ماكل-ويلز لها نمط ظاهري متوسط.
ثبت أنه من خصائص هذه الحالات على المستوى الجزيئي وجود طفرات بنفس الجين في الأمراض الثلاثة جميعًا.

2-1 ما مدى شيوعها؟

المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين هي حالات نادرة جدًا تصيب فقط عدد قليل من الأشخاص من كل مليون شخص ولكنها ربما تكون غير معروفة بالقدر المناسب. ويمكن أن توجد هذه المتلازمات في كل بقاع العالم.

3-1 ما هي أسباب هذا المرض؟

المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين هي أمراض وراثية. يُسمى الجين المسؤول عن الحالات الطبية الثلاث (متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة، متلازمة ماكل-ويلز،

متلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال/مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم) CIAS1 (أو NLRP3) وهو يقوم بالترميز لنوع من البروتينات يُسمى كريوبيرين. ويلعب هذا البروتين دورًا رئيسيًا في الاستجابة الالتهابية من جانب الجسم. إذا حدث خلل لهذا الجين، فسوف يؤدي ذلك إلى زيادة وظيفية لهذا البروتين (يُسمى اكتساب وظيفة) وتعزيز الاستجابات الالتهابية. وهذه الاستجابات الالتهابية المعززة مسؤولة عن الأعراض الطبية التي تظهر مع المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين.
لدى 30% من المرضى المصابين بمتلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال/مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم، لا توجد طفرة في الجين CIAS1. وهناك درجة معينة لعلاقة النمط الجيني/النمط الظاهري: الطفرات التي توجد لدى المرضى المصابين بصور هينة من المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين لم تظهر لدى المرضى المصابين بصور حادة والعكس صحيح. كما أن العوامل الوراثية أو البيئية الإضافية قد تغير من حدة المرض وأعراضه.

4-1 هل المرض وراثي؟
المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين هي أمراض وراثية مثل أي مرض من الأمراض الوراثية الصبغية الجسدية السائدة. وهذا يعني أن المرض ينتقل من أحد الأبوين المصاب بالمرض ويحمل صيغة غير عادية من الجين CIAS1. ونظراً إلى أن الجميع لديهم نسختان من جميع الجينات، تبلغ نسبة خطر نقل نسخة بها طفرة من جين CIAS1 - أي نقل المرض - من الشخص المصاب من أحد الأبوين إلى كل طفل 50%. وقد تكون الطفرة جديدة، وفي هذه الحالة لا يكون أحد الأبوين مصاباً بالمرض ولا يحمل طفرة في جين خطر يعد ،الحالة هذه وفي ،الطفل حمل عند CIAS1 جين في اختلال يظهر ولكن CIAS1 تكوُّن جين CIAS1 لدى طفل آخر أمر عشوائي.

5-1 هل هو معدٍ؟
المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين ليست مُعدية.

6-1 ما هي الأعراض الرئيسية؟
عادة ما يكون الطفح الجلدي - من الأعراض الأساسية في الأمراض الثلاثة - أول الأعراض الملحوظة. وبغض النظر عن المتلازمة، إلا أنها تُظهر نفس الخصائص المميزة: طفح بقعي حطاطي متنقل (يظهر مثل الشرى) والذي عادة لا يبعث على الحكة، وقد تتفاوت كثافة الطفح الجلدي من مريض إلى آخر ومع نشاط المرض.
تتميز متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة المعروفة سابقاً باسم شرى البرد العائلي بنوبات الحمى القصيرة المتكررة والطفح الجلدي وآلام المفاصل التي يُعجل ظهورها التعرض لدرجات حرارة باردة، ومن الأعراض الأخرى الشائعة المسجلة التهاب الملتحمة وآلام العضلات. وعادة ما تبدأ الأعراض بعد ساعة أو ساعتين من التعرض بوجه عام لدرجات

الحرارة الباردة أو تباين شديد في درجة الحرارة، كما أن النوبات تكون قصيرة في المعتاد (أقل من 24 ساعة)، وهذه النوبات محدودة ذاتياً (مما يعني أنها تزول من تلقاء نفسها بدون علاج). ويُسجل المرضى في كثير من الأحيان نمطاً من الشعور بالصحة الجيدة في الصباح بعد ليلة دافئة ولكن يزداد الأمر سوءاً بعد ذلك أثناء اليوم بعد التعرض لأحد المحفزات الباردة. وتشيع البداية المبكرة للمرض عند الولادة أو خلال الأشهر الستة الأولى من حياة الطفل. ويُلاحظ وجود التهاب في الدم خلال نوبات الالتهابات. وقد تتأثر جودة حياة المرضى الذين يعانون من متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة بشكل متباين ويرجع ذلك إلى معدل تكرار الأعراض وشدتها، ومع ذلك، عادة لا تحدث مضاعفات متأخرة للمرض مثل الصمم والداء النشواني.

تتميز متلازمة ماكلا-ويلز بنوبات الحمى المتكررة والطفح الجلدي الذي يصحبه التهاباً في المفاصل والعينين، ومع ذلك لا تظهر الحمى دائماً ضمن أعراض المرض، كما أن التعب المزمن من الأعراض الشائعة للغاية.
عادة لا تُحدّد العوامل المُعجِّلة للإصابة بالمرض ونادراً ما يُلاحظ التحفيز الناتج عن التعرض للبرودة. يتباين مسار المرض بين الأشخاص المصابين بداية من نوبات الالتهاب المتكررة العادية وحتى الأعراض الأكثر استمراراً. وكما هو الحال مع مرضى متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة، غالباً ما يظهر على مرضى متلازمة ماكلا-ويلز نمطاً من تفاقم الأعراض في المساء، وتظهر الأعراض الأولى للمرض خلال فترة مبكرة من الحياة ولكن تم تسجيل ظهور الأعراض في وقت متأخر من مرحلة الطفولة.
يشيع حدوث صمم للمصابين بهذا المرض (يحدث لما يقرب من 70% من الحالات) وعادة ما يبدأ خلال مرحلة الطفولة أو في بداية مرحلة البلوغ؛ كما أن الداء النشواني هو أخطر مضاعفات هذا المرض ويُصيب 25% من المرضى في مرحلة البلوغ، ويرجع ذلك إلى ترسب الأميلويد - بروتين خاص مرتبط بالالتهاب - في بعض الأعضاء (مثل الكليتين أو الأمعاء أو الجلد أو القلب)، وتتسبب هذه الترسبات في الفقدان التدريجي لوظيفة العضو وذلك خاصة مع الكلا؛ فهو يظهر كالبيلة البروتينية (فقدان البروتين في البول) ويليها اختلال في وظائف الكلى. ولا يقتصر الداء النشواني على المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين فقد يكون من مضاعفات أمراض التهابية أخرى مزمنة.
يُلاحظ وجود التهاب في الدم خلال نوبات الالتهاب أو بشكل أكثر استمراراً في الحالات الأكثر شدة، وتتأثر جودة حياة هؤلاء المرضى بشكل متفاوت.

يصحب متلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال (مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم) أكثر الأعراض شدة في هذه المجموعة من الأمراض. وعادة ما يكون الطفح الجلدي هو أول عرض يبدأ في الظهور عند الولادة أو في بداية سن الرضاع، وقد يكون ثلث المرضى مبتسرين أو صغيري الحجم بالنسبة للعمر الحملي. وقد تكون الحمى متقطعة أو طفيفة للغاية أو منعدمة في بعض الحالات، وفي كثير من الأحيان يشكو المرضى من شعورهم بالتعب.
تتباين شدة التهاب العظام والمفاصلا؛ فبالنسبة لثلثي المرضى تكون المظاهر المرتبطة بالمفاصل مقتصرة على آلام المفاصل أو التورم المؤقت خلال حدوث النوبات، إلا أن الثلث الأخير من الحالات يتعرض لإصابات شديدة في المفاصل تُعيق حركتها نتيجة لفرط نمو

الغضروف، ويمكن أن تؤدي هذه الاعتلالات المفصلية الناتجة عن فرط النمو إلى التعرض لتشوه في نمو المفاصل مع الشعور بآلام في المفاصل وتقيد مجال حركتها. والركبتان والكاحلان والمعصمان والمرفقان هي المفاصل الأكثر شيوعاً من حيث الإصابة بنمط متناظر. بالإضافة إلى أن المظاهر الإشعاعية مميزة. وعادة ما تحدث الاعتلالات المفصلية الناتجة عن فرط النمو - في حالة ظهورها - في وقت مبكر من حياة الطفل وذلك قبل بلوغه الثالثة من عمره.
تظهر حالات تشوه في الجهاز العصبي المركزي لدى جميع المرضى ويرجع ذلك إلى الْتِهاب السّحايا العَقيم (التهاب غير معدي في الغشاء المحيط بالمخ والحبل الشوكي)، وهذا الالتهاب المزمن هو المسؤول عن الضغط المزمن الزائد داخل القحف. ستتباين شدة الأعراض المرتبطة بهذه الحالة والتي تشمل الصداع المزمن والقيء في بعض الأحيان والتهيجية لدى الأطفال الصغار ووَذَمَة الحُليمَة التي تظهر في تنظير قاع العين (فحص خاص بطب العيون). ويتعرض المرضى المصابون بشدة في بعض الأحيان لنوبات صرع وضعف في الإدراك.
يمكن أن يُصيب المرض العينين أيضاً؛ حيث قد يُصيب الالتهاب الجزء الأمامي و/أو الخلفي من العين وذلك بغض النظر عن وجود وَذَمَة الحُليمَة، ويمكن أن تتطور المظاهر العينية لتصبح إعاقة بصرية في مرحلة البلوغ (فقدان البصر). كما يشيع التعرض للصمم الإدراكي وهو يحدث في آخر مرحلة الطفولة أو في وقت لاحق من حياة المريض، فضلاً عن الإصابة بالداء النشواني مع التقدم في العمر لدى 25% من المرضى، ويمكن ملاحظة تأخر النمو والتأخر في ظهور صفات البلوغ نتيجة للالتهابات المزمنة، ويكون التهاب الدم من الأعراض الدائمة في أغلب الحالات. ويكشف الفحص الدقيق للمرضى المصابين بالمتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين وجود تداخل كبير من الأعراض السريرية، وقد يظهر على المرضى المصابين بمتلازمة ماكلا-ويلز أعراضاً تتوافق مع متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة مثل التعرض للبرد (أي تكرار النوبات بشكل أكبر في الشتاء) أو أعراضاً تتوافق مع الإصابة الخفيفة في الجهاز العصبي المركزي مثل الصداع المتكرر أو وذمة الحليمة غير المصحوبة بأعراض، وذلك كما هو ملاحظ لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال (مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم). وبالمثل، يمكن أن تُصبح الأعراض المرتبطة بإصابة الجهاز العصبي واضحة في المرضى مع تقدم العمر. ويمكن أن يظهر تبايناً طفيفاً في شدة المرض بين أفراد نفس العائلة المصابين بالمتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين؛ ومع ذلك لم يتم أبداً تسجيل وجود مظاهر شديدة لمتلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال (مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم) - مثل الاعتلالات المفصلية الناتجة عن فرط النمو أو الإصابة الشديدة للجهاز العصبي - لدى أفراد العائلة المصابة بأشكال خفيفة من المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين (متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة أو متلازمة ماكلا-ويلز الخفيفة).

7-1هل يتشابه هذا المرض بين طفل وآخر؟

من المُلاحظ وجود تباين كبير للغاية في شدة المرض بين المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين؛ فالمرضى المصابون بمتلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة يعانون من مرض خفيف مآله جيد على المدى الطويل، أما المرضى المصابون بمتلازمة ماكلا-ويلز

فإصابتهم أشدّ بسبب احتمالية الإصابة بالصمم والداء النشواني، بينما يُعاني المرضى المصابون بمتلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال/مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم من أشد مرض فيهم، كما يوجد أيضاً تباين فيما بين هذه المجموعة ويتوقف هذا التباين على شدة إصابة المفاصل والجهاز العصبي.