

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

## المتلازمة الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين (CAPS)

نسخة من

### 1- ما هي المتلازمة الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين؟

#### 1-1 ما هي؟

المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين (CAPS) هي مجموعة من أمراض الالتهابات الذاتية النادرة التي تشمل متلازمة التهاب الذاتي العائلي الباردة (FCAS) ومتلازمة ماكلا-ويلز (MWS) ومتلازمة التهاب المزمّن 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 متميزة 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 مع انتشار الالتهابات..

توجد هذه الأمراض الثلاث على سلسلة متصلة من الحدة: متلازمة التهاب الذاتي العائلي الباردة هي الحالة الأقل حدة، ومتلازمة التهاب المزمّن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال (مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم) هي الحالة الأكثر حدة، بينما متلازمة ماكلا-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 كريبيرين 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 كريبيرين هي أمراض وراثية. يُسمى الجين المسؤول عن الحالات الطبية الثلاث (متلازمة التهاب الذاتي العائلي الباردة، متلازمة ماكلا-ويلز،

متلازمة التهاب المزمّن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال/مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم) CIAS1 (أو NLRP3) وهو يقوم بالترميز لنوع من البروتينات يُسمى كريبيرين. ويلعب هذا البروتين دوراً رئيسياً في الاستجابة الالتهابية من جانب الجسم. إذا حدث خلل لهذا الجين، فسوف يؤدي ذلك إلى زيادة وظيفة لهذا البروتين (يُسمى اكتساب وظيفة) وتعزيز الاستجابات الالتهابية. وهذه الاستجابات الالتهابية المعززة مسؤولة عن الأعراض الطيبة التي تظهر مع المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين.

لدى 30% من المرضى المصابين بمتلازمة التهاب المزمّن 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 كريبيرين 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 كريبيرين 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 تكوّن جين CIAS1 لدى طفل آخر أمر عشوائي.

#### 5-1 هل هو معدّي؟

المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين 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 الحكّة، وقد تتفاوت كثافة الطفح الجلدي من مريض إلى آخر ومع نشاط المرض. تتميز متلازمة التهاب 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 ملتحمة العين 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 التهاب 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 المُعجّلة 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 استمرارية. وكما هو الحال مع مرضى متلازمة التهاب 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 بالتهاب - في بعض الأعضاء (مثل الكليتين أو الأمعاء أو الجلد أو القلب)، وتتسبب هذه الترسبات في فقدان التدريجي لوظيفة العضو وذلك خاصة مع الكلى؛ فهو يظهر كالبيلة البروتينية (فقدان البروتين في البول) ويليها اختلال في وظائف الكلى. ولا يقتصر الداء النشواني على المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كربوبرين فقد يكون من مضاعفات أمراض التهابية أخرى مزمنة. يُلاحظ وجود التهاب في الدم خلال نوبات الالتهاب أو بشكل أكثر استمرارية في الحالات الأكثر شدة، وتتأثر جودة حياة هؤلاء المرضى بشكل متفاوت.

يصحب متلازمة التهاب المزمّن 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 الحلمي. 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 والمفاصل؛ 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 المفصالية الناتجة عن فرط النمو إلى التعرض لتشوه في نمو المفاصل مع الشعور بآلام في المفاصل وتقييد 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 المفصالية 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 التهاب السحايا العقيم (التهاب غير معدّي 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 وودّمة الحليمة التي تظهر في تنظير قاع العين (فحص خاص بطب العيون) (مما يدل على زهدة الضغط داخل الجمجمة). 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 وودّمة الحليمة، ويمكن أن تتطور المظاهر العينية لتصبح إعاقة بصرية في مرحلة البلوغ (فقدان البصر). كما يشيع التعرض للضمم 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 كريبوتين 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 ودمة 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 كريبوتين؛ 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 المفصالية الناتجة عن فرط النمو أو الإصابة الشديدة للجهاز العصبي - لدى أفراد العائلة المصابة بأشكال خفيفة من المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبوتين (متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة أو متلازمة ماكلا-ويلز الخفيفة).

## 1-7 هل يتشابه هذا المرض بين طفل وآخر؟

من الملاحظ وجود تباين كبير للغاية في شدة المرض بين المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبوتين؛ فالمرضى المصابون بمتلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة يعانون من

مرض خفيف مآله جيد على المدى الطويل، أما المرضى المصابون بمتلازمة ماكل-ويلز  
فإصابتهم أشد 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 الأمراض بينهم، كما يوجد أيضاً تباين  
فيما بين هذه المجموعة ويتوقف هذا التباين على شدة إصابة المفاصل والجهاز العصبي.

## 2- التشخيص والعلاج

### 1-2 كيف يتم تشخيصه؟

يعتمد تشخيص المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين على الأعراض السريرية  
قبل تأكيد ذلك وراثياً، وقد يكون التمييز بين متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة ومتلازمة  
ماكل-ويلز أو بين متلازمة ماكل-ويلز ومتلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي  
عند الأطفال/مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم أمر صعب للغاية  
وذلك بسبب الأعراض المتداخلة. ويعتمد تشخيص المرض على الأعراض السريرية والتاريخ  
المرضي للمريض، وبعد تقييم الفحص الخاص بطب العيون (تنظير قاع العين على وجه  
الخصوص) وفحص عينات سائل النخاع الشوكي (البزل القطني) والتقييم الإشعاعي من  
الفحوصات المفيدة للتمييز بين الأمراض القريبة من بعضها.

### 2-2 هل يمكن علاجه/الشفاء منه؟

لا يمكن الشفاء من المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين نظراً إلى أنها من  
الأمراض الوراثية، ولكن بفضل التقدمات الكبيرة المحرزة في فهم هذه الاضطرابات،  
تتوافر حالياً أدوية واعدة لعلاج المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين وهذه  
الأدوية لا تزال قيد البحث حول تأثيرها على المدى الطويل.

### 3-2 ما هي العلاجات؟

أظهرت الأعمال التي أُنجزت مؤخراً في مجالي الوراثة والفيزيولوجيا الخاصة بالمتلازمات  
الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين أن بروتين 1 $\beta$ -IL - سيتوكين (بروتين) التهاب قوي -  
يُنْتَج في هذه الحالات بكثرة ويقوم بدور حيوي في بداية ظهور المرض، وفي الوقت الحالي  
يوجد عدد من الأدوية التي تثبُط السيتوكين 1 $\beta$ -IL (مثبطات 1-IL) في مراحل مختلفة من  
التصنيع. وأول دواء استُخدم في معالجة هذه الحالات هو الأناكينارا anakinra؛ حيث أظهر  
فعالته السريعة في السيطرة على الالتهاب والطفح الجلدي والحمى والآلام والتعب في  
جميع المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين، ويعمل هذا العلاج أيضاً بفاعلية على  
تحسين إصابة الجهاز العصبي، وفي بعض الحالات، قد تُحسن حالة ضعف السمع والسيطرة  
على الداء النشواني، ولكن للأسف لا يبدو أن هذا الدواء فعالاً مع الاعتلالات المفصلية الناتجة  
عن فرط النمو. وتعتمد الجرعات اللازمة على شدة المرض، ويجب بدء العلاج مبكراً في  
وقت مبكر من حياة الطفل، وذلك قبل أن يتسبب الالتهاب المزمن في تلف للأعضاء لا

يمكن معالجته مثل الصمم والداء النشواني، ويتطلب العلاج تعاطي حقن يومية تحت الجلد، ولقد سُجل في كثير من الأحيان وجود تفاعلات موضعية في موضع الحقن ولكن هذه التفاعلات قد تزول مع مرور الوقت. ريلوناسبت riloncept هو دواء آخر مضاد للسيتوكين من البالغين للمرضى (FDA) المتحدة الولايات في والدواء الغذاء إدارة من دَمَعتم IL-1 العمر أكثر من 11 عاماً الذين يعانون من متلازمة التهاب الذاتي العائلية الباردة أو متلازمة ماكلا-ويلز، ويستلزم العلاج به تعاطي حقن أسبوعية تحت الجلد. الكاناكينوماب هو دواء آخر مضاد للسيتوكين IL-1 معتمد مؤخراً من إدارة الغذاء والدواء في الولايات المتحدة (FDA) ووكالة الأدوية الأوروبية (EMA) لعلاج مرضى المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين الأكبر من 2 أعوام. وبالنسبة لمرضى متلازمة ماكلا-ويلز، أظهر هذا الدواء مؤخراً فعاليته في السيطرة على المظاهر الالتهابية من خلال حقنه تحت الجلد كل فترة تتراوح بين 4 و8 أسابيع، ونظراً للطبيعة الوراثية للمرض، فمن المتصور أنه يلزم المحافظة على الحصار الدوائي للسيتوكين لفترات طويلة ما لم يكن ذلك مدى الحياة.

## 4-2 إلى متى تدوم الإصابة بالمرض؟

المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين عبارة عن اضطرابات دائمة مدى الحياة.

## 5-2 ما هو مآل هذا المرض (مساره ونتائجه المتوقعة) على المدى الطويل؟

يعتبر مآل متلازمة التهاب الذاتي العائلية الباردة جيداً ولكن يمكن أن تتأثر جودة الحياة بنوبات الحمى المتكررة، أما بالنسبة لمتلازمة ماكلا-ويلز، فإن مآلها على المدى الطويل قد يتأثر بالداء النشواني واختلال وظائف الكلى، كما أن الصمم أيضاً من المضاعفات الشديدة طويلة المدى، بينما قد يُعاني الأطفال المصابون بمتلازمة التهاب المزمّن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال من اضطرابات في النمو خلال مسار المرض، وبالنسبة لمتلازمة التهاب المزمّن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال/مرض حديشي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم، يعتمد المآل طويل المدى على شدة إصابة المفاصل والجهاز العصبي والإصابة الحسية العصبية، وقد تفرض الاعتلالات المفصالية الضخامية حدوث إعاقات شديدة. فضلاً عن أن هناك احتمالية تعرض المرضى المصابين بشدة لوفاة مبكرة، ولقد عززت المعالجة بمثبطات IL-1 بشكل كبير نتائج المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبيرين.

## 3- الحياة اليومية

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

قد تتأثر جودة الحياة بسبب نوبات الحمى المتكررة، وقد يكون هناك غالباً تأخير كبير قبل التوصل للتشخيص الصحيح للمرض، مما قد يؤدي إلى قلق الوالدين واتخاذ إجراءات طبية غير ضرورية في بعض الأحيان.

### 2-3 ماذا عن المدرسة؟

مواصلة تحصيل العلم هي أمر ضروري للأطفال المصابين بالأمراض المزمنة، وهناك بعض العوامل التي قد تتسبب في مشاكل بالنسبة للحضور، ومن ثم فمن المهم توضيح الاحتياجات الخاصة للطفل إلى مدرسيه. وعلى الآباء والمدرسين بذل كل ما في وسعهم لتمكين الطفل من المشاركة في الأنشطة المدرسية بشكل طبيعي، وذلك حتى لا يكون الطفل ناجحاً فقط من الناحية الأكاديمية، بل يحظى أيضاً بالقبول والتقدير من قرائه ومن البالغين على حد سواء. ومن الضروري للمرضى الصغار الاندماج في المستقبل في الحياة المهنية وذلك أحد أهداف الرعاية العالمية للمرضى المصابين بأمراض مزمنة.

### 3-3 ماذا عن ممارسة الرياضة؟

ممارسة الألعاب الرياضية هي أحد الجوانب المهمة في الحياة اليومية لأي طفل، ومن أهداف العلاج تمكين الأطفال من عيش حياة طبيعية قدر الإمكان وألا يروا في أنفسهم اختلافاً عن نظرائهم. ومن ثم يمكن ممارسة جميع الأنشطة حسب تحمل المريض لها. ومع ذلك، فقد يلزم تقييد النشاط البدني أو الالتزام بالراحة أثناء الطور الحاد للمرض.

### 4-3 ماذا عن النظام الغذائي؟

لا يوجد ما يوصي باتباع نظام غذائي معين، وبشكل عام، ينبغي أن يسير الطفل على نظام غذائي متوازن ومتناسب مع عمره. ويوصى للطفل في مرحلة النمو باتباع نظام غذائي صحي متوازن يحتوي على كمية كافية من البروتين والكالسيوم والفيتامينات.

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

قد تتسبب درجات الحرارة الباردة في بداية ظهور الأعراض.

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

نعم، يمكن للطفل أن يتلقى التطعيمات بل يجب ذلك؛ ومع ذلك يجب إعلام الطبيب المعالج قبل إعطاء المريض اللقاحات الحية الموهنة لتقديم المشورة الملائمة لكل حالة على حدة.

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

لا يوجد في المؤلفات الطبية حتى الآن معلومات متاحة حول هذا الجانب لدى المرضى، ولكن كقاعدة عامة، كما في الأمراض الأخرى ذاتية الالتهاب، من الأفضل التخطيط للحمل من أجل تكييف العلاج مسبقاً بسبب الآثار الجانبية المحتملة للعوامل البيولوجية على الأجنة.