



paediatric
rheumatology
european
society



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

المتلازمة الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين (CAPS)

نسخة من

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 ماكلا-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: غالباً ما يظهر على المرضى أعراض متداخلة منها الحمى والطفح الجلدي الذي يُشبه الشرى (شبيه شروي) مع تأثير المفاصل بدرجات متفاوتة الحدة مع انتشار الالتهابات..

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 ماكلا-ويلز لها نمط ظاهري متوسط.

ثبت أنه من خصائص هذه الحالات على المستوى الجزيئي وجود طفرات بنفس الجين في الأمراض الثلاثة جميًعاً.

1-2 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 ماكلا-ويلز،

متلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال/مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم (أو NLRP3 أو CIAS1) وهو يقوم بالترميز لنوع من البروتينات يُسمى كريوبيرين. ويلعب هذا البروتين دوراً رئيسياً 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 بصورة هيئة من المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين لم تظهر لدى المرضى المصابين بصورة 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. ونظرًا إلى أن الجميع لديهم نسختان من جميع الجينات، تبلغ نسبة خطر نقل نسخة بها طفرة من جين 1 - أي نقل المرض - من الشخص المصاب من أحد الأبوين إلى كل طفل 50%. وقد تكون الطفرة الجديدة، وفي هذه الحالة لا يكون أحد الأبوين مصاباً بالمرض ولا يحمل طفرة في جين CIAS1. خطر يعد ،الحالة هذه وفي ،الطفل حمل عند CIAS1 جين في اختلال يظهر ولكن تكون جين CIAS1 لدى طفل آخر أمر عشوائي.

5-1 هل هو معد؟

المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين ليست معدية.

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 بقعى حطاطي متنتقل (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 وألم المفاصل التي يجعل ظهورها التعرض لدرجات حرارة باردة، ومن الأعراض الأخرى الشائعة المسجلة التهاب ملتحمة العين وألم العضلات. عادة 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). ويسجل المرض 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. وتشير البداية المبكرة للمرض عند الولادة أو خلال الأشهر الستة الأولى من حياة الطفل. ويلاحظ وجود التهاب في الدم خلال نوبات الالتهابات. وقد تتأثر جودة حياة المرضى الذين يعانون من متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة بشكل متبادر ويرجع ذلك إلى معدل تكرار الأعراض وشدتها، ومع ذلك، عادة لا تحدث مضاعفات متأخرة للمرض مثل الصمم والداء النشواني.

تتميز متلازمة ماكا-ويلز بنوبات الحمى المتكررة والطفح الجلدي الذي يصحبه التهاباً في المفاصل والعينين، ومع ذلك لا تظهر الحمى دائمًا ضمن أعراض المرض، كما أن التعب المزمن من الأعراض الشائعة للغاية. عادة لا تحدد العوامل المُعِّجلة للإصابة بالمرض ونادرًا ما يلاحظ التحفيز الناتج عن التعرض للبرودة. يتباين مسار المرض بين الأشخاص المصابين ببداية من نوبات الالتهاب المتكررة العادمة وحتى الأعراض الأكثر استمراراً. وكما هو الحال مع مرض متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة، غالباً ما يظهر على مرضى متلازمة ماكا-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.

يشير 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 ويعصب 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)، وتنسب هذه الترسبات في الفقدان التدريجي لوظيفة العضو وذلك خاصة مع الكلم؛ فهو يظهر كالميلية البروتينية (فقدان البروتين في البول) ويليها اختلال في وظائف الكلم. ولا يقتصر الداء النشواني على المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين فقد يكون من مضاعفات أمراض التهابية أخرى مزمنة.

يلاحظ وجود التهاب في الدم خلال نوبات الالتهاب أو بشكل أكثر استمراراً في الحالات الأكثر شدة، وتتأثر جودة حياة هؤلاء المرضى بشكل متفاوت.

يصاحب متلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال (مرض حديث 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 مبتسرین 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.

يتباين 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 تعيق حركتها نتيجة لفرط نمو

الغضروف، ويمكن أن تؤدي هذه الاعتلالات المفصليّة الناتجة عن فرط النمو إلى التعرض لتشوه في نمو المفاصل مع الشعور بالآلام 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 المفصليّة الناتجة عن فرط النمو - في حالة ظهورها - في وقت مبكر من حياة الطفل وذلك قبل بلوغه الثالثة من عمره.

تظهر حالات تشوّه في الجهاز العصبي المركزي لدى جميع المرضى ويرجع ذلك إلى التهاب السحايا العقديم (التهاب غير معدى في الغشاء المحيط بالمخ والجلد الشوكي)، وهذا التهاب المزمن هو المسؤول عن الضغط المزمن الزائد داخل القحف. ستتبادر شدة الأعراض المرتبطة بهذه الحالة والتي تشمل الصداع المزمن والقيء في بعض الأحيان والتهيجية لدى الأطفال الصغار وذمة الحليماء التي تظهر في تنظير قاع العين (فحص خاص بطبع العيون) (مما يدل على زيفه الضغط داخل الجمجمة). ويتعود المرضى المصابون بشدة في بعض الأحيان لنوبات صرع وضعف في الإدراك.

يمكن أن يُصيب المرض العينين أيضاً؛ حيث قد يُصيب التهاب الجزء الأمامي وأو الخلفي من العين وذلك بغض النظر عن وجود وذمة الحليماء، 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 والتأخير في ظهور صفات البلوغ نتيجة للالتهابات المزمنة، ويكون التهاب الدم من الأعراض الدائمة في أغلب الحالات. ويكشف الفحص الدقيق للمريض المصابين بالمتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين وجود تداخل كبير من الأعراض السريرية، وقد يظهر على المرضى المصابين بمتلازمة ماكا-ويلز أعراضًا تتوافق مع متلازمة التهاب الذاتي العائلي الباردة مثل التعرض للبرد (أي تكرار النوبات بشكل أكبر في الشتاء) أو أعراضًا تتوافق مع الإصابة الخفيفة في الجهاز العصبي المركزي مثل الصداع المتكرر أو وذمة الحليماء غير المصحوبة بأعراض، وذلك كما هو ملاحظ لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة التهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال (مرض حدثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم). وبالمثل، يمكن أن تُصبح الأعراض المرتبطة بإصابة الجهاز العصبي واضحة في المرض 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 التهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال (مرض حدثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم) - مثل الاعتلالات المفصليّة الناتجة عن فرط النمو أو الإصابة الشديدة للجهاز العصبي - لدى أفراد العائلة المصابة بأشكال خفيفة من المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين (متلازمة التهاب الذاتي العائلي الباردة أو متلازمة ماكا-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 كريوبيرين؛ فالمرضى المصابون بمتلازمة التهاب الذاتي العائلي الباردة يعانون من

- التَّشْخِيصُ وَالْعَلاجُ

1-2 كيف يتم تشخيصه؟

يعتمد تشخيص المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين على الأعراض السريرية قبل تأكيد ذلك وراثياً، وقد يكون التمييز بين متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة ومتلازمة ماكلا-ويلز أو بين متلازمة ماكلا-ويلز ومتلازمة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم أمر صعب للغاية عند الأطفال/مرض حديثي الولادة المؤثر على الأجهزة المختلفة بالجسم أمراً 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 علاج الشفاء منه؟

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

3-2 ما هي العلاجات؟

أظهرت الأعمال التي أُنجزت مؤخرًا في مجال الوراثة والفيزيobiاتيا الخاصة بالمتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين أن بروتين L- β -1 - ستيوكين (بروتين) التهاب قوي - يُنتَج في هذه الحالات بكثرة ويقوم بدور حيوي في بداية ظهور المرض، وفي الوقت الحالي يوجد عدد من الأدوية التي تشّبّط الستيوكين L- β -1 (مثبطات L- β -1) في مراحل مختلفة من التصنيع. وأول دواء استُخدم في معالجة هذه الحالات هو الآناكينارا anakinra؛ حيث أظهر فعاليته السريعة في السيطرة على الالتهاب والطفح الجلدي والحمى والألام والتعب في جميع المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين، ويعمل هذا العلاج أيضًا 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 فعالًا مع الاعتلالات المفصلية الناتجة عن فرط النمو. وتعتمد الجرعات اللازمة على شدة المرض، ويجب بدء العلاج مبكرًا في وقت مبكر من حياة الطفل، وذلك قبل أن يتسبّب الالتهاب المزمن في تلف للأعضاء لا

يمكن معالجته مثل الصمم والداء النشواني، ويطلب العلاج تعاطي حقن يومية تحت الجلد، وقد سُجل في كثير من الأحيان وجود تفاعلات موضعية في موضع الحقن ولكن هذه التفاعلات قد تزول مع مرور الوقت. Rilonacept هو دواء آخر مضاد للسيتوكين من البالغين للمرضى (FDA) المتحدة الولايات في والدواء الغذاء إدارة من دَمَعْتم 1-LA العمر أكثر من 11 عاماً الذين يعانون من متلازمة الالتهاب الذاتي العائلية الباردة أو متلازمة ماكلا-ويلز، ويستلزم العلاج به تعاطي حقن أسبوعية تحت الجلد. الكاناكينوماب هو دواء آخر مضاد للسيتوكين 1-LA معتمد مؤخراً من إدارة الغذاء والدواء في الولايات المتحدة (FDA) ووكلة الأدوية الأوروبية (EMA) لعلاج مرضى المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين 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، ونظرًا 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 كريوبيرين عبارة عن اضطرابات دائمة مدى الحياة.

5-2 ما هو مآل هذا المرض (مساره ونتائج المفروضة) على المدى الطويل؟

يعتبر مآل متلازمة الالتهاب 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 واحتلال وظائف الكلى، كما أن الصمم أيضاً من المضاعفات الشديدة طولية المدى، بينما قد يعاني الأطفال المصابون بمتلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال من اضطرابات في النمو خلال مسار المرض، وبالنسبة لمتلازمة الالتهاب المزمن العصبي الجلدي المفصلي عند الأطفال/مرض حديث 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 1-LA بشكل كبير نتائج المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريوبيرين.

3- الحياة اليومية

1-3 كيف يمكن أن يؤثر هذا المرض على الحياة اليومية للم طفل 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.

3-2 ماذا عن المدرسة؟

مواصلة تحصيل العلم هي أمر ضروري للأطفال المصابين بالأمراض المزمنة، وهناك بعض العوامل التي قد تسبب 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 قرنائه 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.

3-4 ماذا عن النظام الغذائي؟

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

3-5 هل يمكن للمناخ التأثير على مسار المرض؟

قد تتناسب درجات الحرارة الباردة في بداية ظهور الأعراض.

3-6 هل يمكن للطفل المصاب بهذا المرض يتلقى 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.

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

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