



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

مشفى الأطفال الجامعي

الطفرات الشائعة عند الأطفال المصابين بحمى البحر الأبيض المتوسط
وارتباط هذه الطفرات بالتظاهرات السريرية

Common Mutations In Children With Familial Mediterranean Fever And Relationship Between These Mutations And Clinical Findings

بحث علمي أعد لنيل شهادة "الماجستير" في طب الأطفال

برئاسة

أ.م.د. لينا خوري

بإشراف

م.د. بشير خليل

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. ربا مفيد العيسى

في مثل هذه اللحظات وقبل أن أخوض غمار الحياة العملية

يتوقفه اليراع ليفكر قبل أن يخط الحروف ويجمعها في كلمات.....

تتبعثر الأحرف ومبعثاً يحاول تجميعها في سطور.....

سطور كثيرة تمر في الخيال

ولا يبق لنا في نهاية المطاف إلا أن أتوجه بخالص الشكر والامتنان.....

إلى الشموخ التي ذابت في كبرياء

لتنير لنا دروب المعرفة.....

إلى أولئك الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة

فكانوا على منابرهم قدوة لنا في البحث والتفاني في العلم والعمل.....

أساتذتنا الأفاضل في مشفى الأطفال الجامعي.....

وأخص بالشكر الأستاذ الدكتور بشير خليل

الذي منبني من حيلة فكره ووقته واهتمامه وتوجيهاته لإنجاز هذا البحث العلمي.....

فله مني كل التقدير والاحترام.....

وفي الختام أود أن أشكر مشفى الأطفال الجامعي على كل ما قدمه لنا خلال سنوات الاختصاص

وأتمنى أن يبق صرحاً للعلم والتطور

الإهداء

إلى من تجرّع مرارة الحياة ليسقيني قطرات السعادة.....

إلى من حصد الأشواق عن دربي ليمهد لي طريق النجاح....

إلى ذاك السند الذي لا أخش بوجوده شيئاً.....

والدي العزيز.....

إلى صاحبة الحزن الدافئ والقلب الكبير والعطاء الذي لا حدود له....

إلى شمعتي التي مازالت تحترق حتى الآن لتنير أيامي حباً وحناناً....

أمي الغالية.....

إلى ملجئي ووطنى ورفيق دربي ونض قلبيزوجي الحبيب.....

إلى زهرة العائلةرحاب.....

إلى تلك الأرواح الطاهرة التي لن تغيب ذكراها يوماً ...

الشهيدين الغاليين عمي أحمد وتميم رحمكم الله.....

إلى من كانوا لي بيتاً دافئاً وعائلة محبة...عمي أبو أحمد وأم أحمد الغاليين.....

إلى إخوتي الرائعين (فادي ..بشرى...مجتبى...يارا...عادل).....

وإخوة زوجي الغاليين (أحمد..فاتن..علي..يوسف)....

إلى كل الأصدقاء والمحبين الصادقين.....

أهدي هذا العمل المتواضع.....

الفهرس:

- ١ . المقدمة ١
- ٢ . الآلية الإمراضية ١
- ٣ . لمحة تاريخية ٣
- ٤ . سريراً ٣
- ٥ . الاختلاطات والإنذار ٦
- ٦ . التشخيص التفريقي ٨
- ٧ . التشخيص ٩
- ٨ . مخبرياً ١٣
- ٩ . جينياً ١٣
- ١٠ . العلاقة بين النمط الجيني والنمط السريري الظاهري ١٥
- ١١ . العلاج ١٧
- ١٢ . الدراسة العملية ١٩
- ١٣ . المراجع ٣٥
- ١٤ . الملحق ٤٢

١. المقدمة:

حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية **Familial Mediterranean Fever (FMF)** تعد أشيع متلازمة التهابية ذاتية وهي أكثر حدوثاً في مجموعات عرقية معينة من سلالات حوض المتوسط (اليهود الأشكناز والسفارديم والعرب والأرمن والإيطاليين والأتراك) مع معدل حدوث (٣١١-٥١١) مقارنة بباقي المجموعات. وينجم هذا المرض عن طفرات في جين **MEFV** على الذراع القصير للصبغي ١٦ حيث إن هذا الجين مؤلف من ١٠ إكسونات ترمز ٧٨١ حمض أميني يدعى البيرين أو المارينوسترين والذي يعتبر أحد مكونات جهاز المناعة البدئي ويتم التعبير عنه في المحببات والوحيدات والخلايا المتغصنة والأرومات الليفية البشرية والزليلية والبريتوانية. ولقد تم تحديد أكثر من ٥٠ طفرة ممرضة في جين **MEFV** بالإضافة لرقم أكبر من الطفرات غير الممرضة ومعظم الطفرات المترافقة مع **FMF** هي استبدالات مغلوطة بالإكسون العاشر والذي يرمز النهاية **C** لبروتين البيرين ، وقد تسبب الطفرة الوحيدة التهاب تحت سريري أو قد تسبب مرض سريري بينما الحمل لطفرتين يكون ملاحظاً سريرياً بشكل أوضح (١).

٢. الآلية الإمراضية:

حمى البحر الأبيض المتوسط هي إحدى الأمراض الالتهابية الذاتية والتي يلعب فيها نظام المناعة البدئية دوراً أساسياً وينجم عن الطفرات في الجين المصاب معقد من بروتين متعدد يدعى الانفلمازوم والذي يفعل إنزيم الكاسباز ١ والذي يحرق **IL1B** وفي هذه الأمراض يكون تحرر **IL1B** خارجاً عن السيطرة ، وجين **MEFV** هو الجين المسؤول عن الـ **FMF** وهو يرمز بروتين البيرين والذي يعتبر مسؤولاً بشكل أساسي عن تنظيم الموت المبرمج والعملية الالتهابية والسيتوكينات وإن وظيفته الأساسية هي كبح الاستجابة الالتهابية ، ولهذا الجزيء عدة مجالات كما هو موضح بالشكل (١):

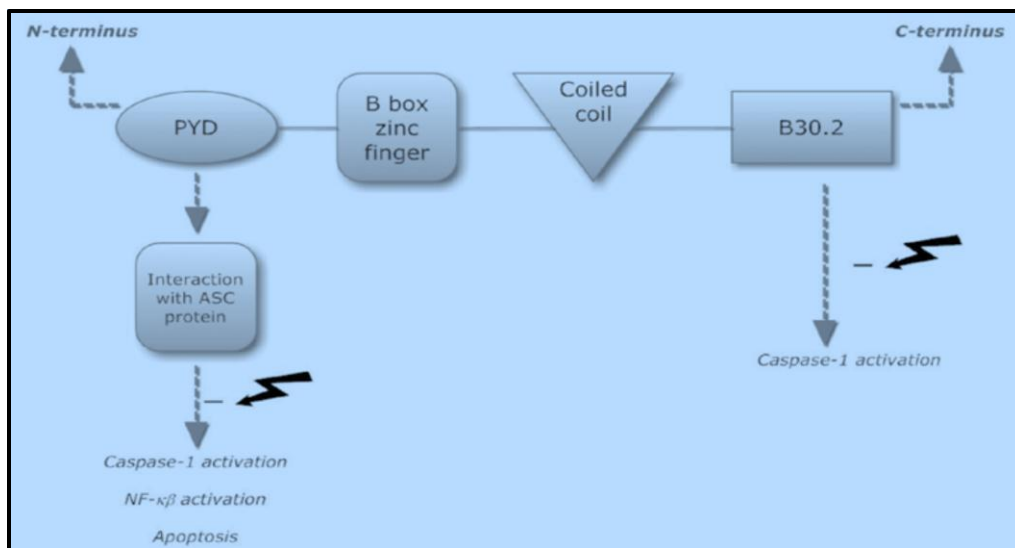
١ - **PYD** مجال البيرين ويتوضع في النهاية **N**

٢ - **B box zinc finger**

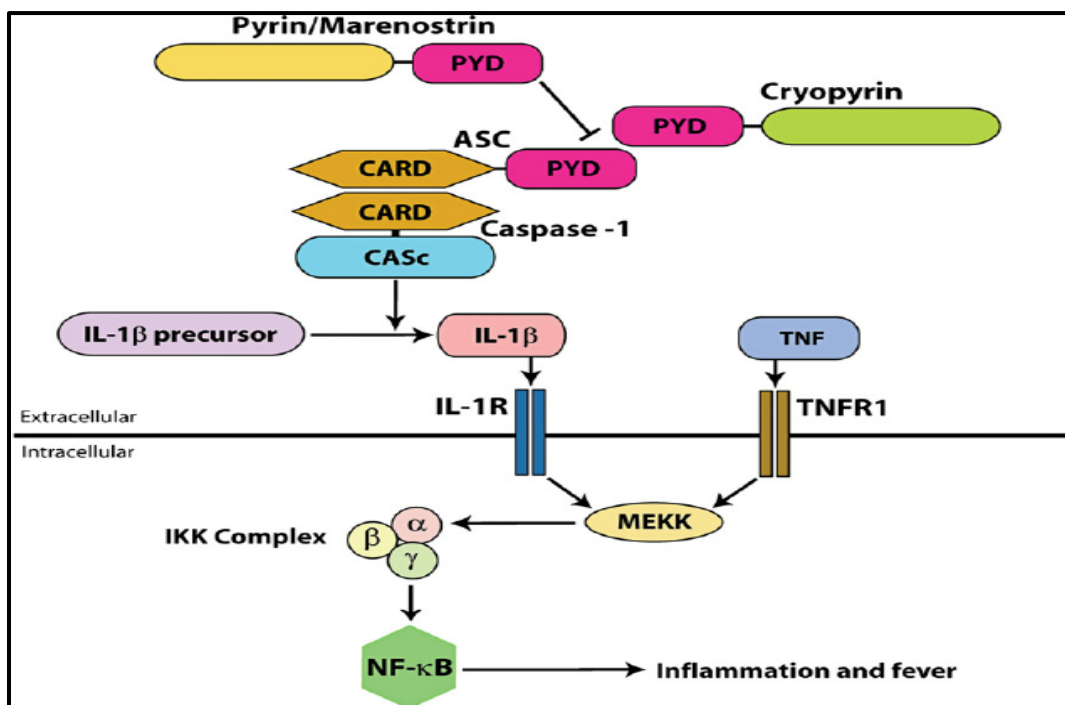
٣ - **Alpha helix (coiled coil)**

٤ - **B30,2** ويتوضع في النهاية **C** (نهاية الكربوكسيل)

و لكل من المجالات السابقة دوراً محدداً فالمجال **PYD** يحوي مجال الموت **DDF** وبروتين الـ **CARD** والذي يلعب دوراً في الموت المبرمج وهذا الرابط يفعل بالحالات الطبيعية العامل النووي غابا بيتا (**NF-KB**) وطلائعة الكاسباز ١ ويكبح إنتاج **IL1B** لذلك فإن جزيء البيرين الطافر غير قادر على كبح تطور الاستجابة الالتهابية وكذلك فإن المجال **B30,2** هو مجال هام وهناك العديد من الطفرات في جين **MEFV** تحدث فيه وهو يرتبط مباشرة بالكاسباز ١ ويكبح عمله لذلك فإن الطفرة في هذا المجال تسبب تحرر غير مسيطر عليه للـ **IL1B** (٢). الآلية موضحة بالتفصيل في الشكل (٢).



الشكل (١) مجالات جزئي البيرين



الشكل (٢) الآلية الإمراضية لحمى البحر الأبيض المتوسط

٣. لمحة تاريخية :

كانت أول إشارة إلى هذا المرض بالأدب الطبي عام ١٩٠٨م حيث سجل جانوي حدوث حمى متكررة مع ألم بطني عند طفلة يهودية بعمر ست سنوات، وعرفت الحمى النوبية لأول مرة من قبل ريمان وسوهار في عام ١٩٤٨م، ولقد تم تعريف المرض كتسمية حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية عام ١٩٥٥م، وكان بدء استخدام الكولشيسين في العلاج عام ١٩٧٢م، وفي عام ١٩٩٢م تم اكتشاف المكان المسؤول عن حدوث المرض على الصبغي ١٦ ، وتم تحديد الجين المسؤول عن المرض في عام ١٩٩٧م (٢).

٤. سريرياً:

تتظاهر حمى البحر المتوسط بشكل هجمات من الحمى والالتهاب الذي يشمل البريتوان أو الجنب أو المفاصل أو الجلد وأحياناً قد يكون مشاركة بينهم ، وتتراوح الهجمة بين ١٢ إلى ٧٢ ساعة و غالباً مايشعر المرضى بين الهجمات بالراحة التامة ويتراوح ذلك بين بضعة أيام حتى بضعة أشهر ، وتنتظر أول هجمة سريرية عادة بفترة الطفولة حيث إن ٩٠% من المرضى بدأ لديهم المرض قبل عمر ٢٠ سنة وهناك عادة سيطرة معتدلة للذكور. عند الأطفال قد تكون الحمى هي العرض الوحيد وتترقى الأعراض الأخرى بشكل نموذجي مع الزمن و تتفاوت الهجمات ليس فقط بين المرضى لكنها قد تتباين عند الشخص نفسه (١-٣) .

الحمى المتكررة هي واحدة من أكثر المكونات الكلاسيكية لـ FMF وتواجد في كل الحالات تقريباً خلال الهجمات ، و ترتفع الحرارة عند معظم مرضى FMF من ٣٨-٤٠ م ، وأيضاً فإن الهجمات الخفيفة قد تترافق مع ارتفاع الحرارة من ٣٧,٥-٣٨ م وبشكل كلاسيكي فإن مدة الحرارة تدوم من ١٢ ساعة حتى ٣ أيام وقد تكون الحرارة هي العرض الأول والوحيد خاصة عند الدارجين وقد تحدث الهجمات دون حمى عند مرضى FMF المعالجين بالكولشيسين (٤).

وحتى الآن لم تكن الآلية الأساسية التي تحرض الهجمات واضحة لكن لوحظ أن الطمث والشدة النفسية يترافقان مع بدء الهجمة .

عادة ماتكون الأعراض البطنية مرافقة للحرارة وتتراوح من انزعاج خفيف إلى ألم شديد و قد يكون الألم معمماً أو موضعاً في ربع معين وأحياناً قد يفقد التهاب الزائدة الدودية ، والإمساك أشيع من الإسهال وبالحالات الشديدة يحدث غياب للحركات الحوية وعلوص شللي . يكون الألم الجنبى عموماً وحيد الجانب ويحدث مع تناقص أصوات التنفس وأقل شيوعاً مع انصباب خفيف وقد تحدث احتكاكات أو انخماص .

التظاهرات المفصالية شائعة وأحياناً قد تكون العرض الأول للمرض عند الأطفال والألم المفصلي أشيع من التهاب المفاصل الذي يكون عند البالغين عادة وحيد المفصل أما عند الأطفال قد يتضمن العديد من المفاصل بشكل متناظر أو غير متناظر مع ألم وانصباب كبير ، ويكون بزل السائل المفصلي عقيماً مع ارتفاع تعداد البيض أحياناً إلى ١٠٠ ألف/مم^٣ ويكون الانصباب غني بالمعتدلات وعادة مايكون الالتهاب المفصلي غير تآكلي ونادراً قبل عهد الكولشيسين كان التهاب

المفاصل في الركبة والورك طويل الأمد وفي هذه الحالات تحدث تغيرات على التصوير الشعاعي يتضمن تداخل العظام المجاورة للمفصل وتآكلات ونخر عظمي .

الألم العضلي هو تظاهرة شائعة للمرض ويحدث في حوالي ٢٠% من المرضى ولا يكون عادة شديداً ويتوضع بالأطراف السفلية بعد جهد فيزيائي خاصة مساءً ويستمر من بضعة ساعات حتى ٣ أيام ويزول بالراحة وقد يحتاج إلى علاج بمضادات الالتهاب الستيروئيدية ، وإن الألم العضلي المديد الحموي غير شائع ويتطلب العلاج بالستيروئيدات ، ومن المهم تمييزه عن الاعتلال العضلي المحرض بالكولشيسين وهو من الآثار الجانبية النادرة له وذلك بوجود الحمى وارتفاع سرعة التثفل ومستويات CPK الطبيعية ومشاهدة الاعتلال العضلي الالتهابي في تخطيط العضلات كل ماسبق يجب أن يستبعد الكولشيسين كعامل مسبب.

إن الموجودات الجلدية أقل شيوعاً من المصلية أو الزلالية وأشيعها الطفح الحمامي الشبيه بالحمرة (الشكل ٣) والتهاب الجريبات الشعرية كما هو موضح بالشكل (٤) (٣-١).

وبالنسبة لحمرة الكاحل تكون الآفة منطقة بامتداد ١٠-٣٥ سم^٢ ممضة مرتفعة حمامية تتوضع بأسفل الساق أو بالكاحل أو القدم وقد تكون الآفة دافئة دون ألم أو مضض وقد تكون تظاهر للـ FMF عند الاطفال ، وقد تلتبس مع آفة انتانية أو التهاب نسيج خلوي والأطفال الذين لديهم ألم عضلي وحمرة الكاحل خلال الهجمة لديهم زيادة خطر حدوث الالتهاب تحت السريري بين الهجمات والذي تم تقييمه بارتفاع ارتكاسات الطور الحاد، وإن شفاء هذه الآفة يحدث عفواً ولا يحتاج للصادات (٤).



الشكل (٤) التهاب الجريبات الشعرية



الشكل (٣) الطفح الشبيه بالحمرة

وتتضمن الموجودات الأقل شيوعاً نوب من ألم وحيد الجانب بالصفن عند ذكر قبيل البلوغ بسبب الالتهاب بالغلالة الغمدية للخصية ، وكذلك فإن الصداع والاختلاجات الحرارية قد تحدث عند الأطفال المصابين ويكون غيرها من الأعراض العصبية نادراً (٣-١).

إن التهاب التامور في حمى البحر الأبيض المتوسط أقل تكراراً مقارنة مع باقي الالتهابات المصلية وقد بينت بعض الدراسات أن معدل حدوث الانصباب التاموري خلال الهجمة هو حوالي ٣,٦% وأن هجمة التاب التامور سليمة ولم تترك أي عقابيل (٥).

أما بالنسبة للضخامة الطحالية فقد تم تسجيل حدوثها في العديد من الحالات بمعدل يتراوح من ١٠ إلى ٦٠% وقد تكون هذه الضخامة إما بسبب الحالة الالتهابية أو بسبب النشواني بشكل نادر (٦). وكان معدل حدوث اعتلال العقد اللمفاوية البطنية والمحيطية حوالي ١٤% (٧).

وقد تحدث ضخامة كبدية بسبب المرض لكن بنسبة أقل من حدوث الضخامة الطحالية (٨). وقد بينت بعض الدراسات أن حدوث التشمع الكبدي مجهول السبب أكثر تكراراً عند مرضى FMF (٩). وأوضحت دراسات أخرى أن حوالي ٢٢% من مرضى FMF لديهم مشاكل كلوية تتضمن بيلة دموية أو بروتينية أو قاحية متكررة أو التهاب كلية خلالي أو التهاب كبد وكلية (١٠).

وكانت التهابات الأوعية مثل فرغرية هينوخ شونلاين و داء بهجت و التهاب الشريان العدي العدي أشيع عند مرضى حمى البحر الأبيض المتوسط من باقي المجموعات (١١). وكانت الطفرة بمعظم الحالات HOMO M694V (٤). حيث لوحظ حدوث فرغرية هينوخ شونلاين بنسبة ٥% عند مرضى FMF (١).

أما بالنسبة للداء الزلاقي فقد تم إجراء العديد من الأبحاث عن ترافقه مع حمى البحر الأبيض المتوسط ، وحسب الدراسة التركيبية تبين عدم وجود علاقة بينهما وإن تكرار طفرات MEJV عند مرضى الداء الزلاقي مشابه للمجموعات العادية (١٢). و دعمت دراسة أخرى في عام ٢٠١٧م عدم وجود علاقة بين المرضين (١٣).

وكانت قد سجلت حالتين لترافق السكري من النمط ١ و التهاب الدرق المناعي والداء الزلاقي مع حمى البحر الأبيض المتوسط (١٤).

أما بالنسبة للتصلب اللويحي فقد لوحظ أن نسبته عند مرضى FMF أعلى بمعدل مرتين من باقي المجموعات العادية (١٥).

وفي مجال ترافق الذئبة مع حمى البحر الأبيض المتوسط فقد بينت دراسة أجريت على مرضى الذئبة بأن ١٢,٢% يحملون طفرة (M694V\M680I) كما بينت الدراسة أن معدل حملة طفرة (E148Q) ينخفض في مجموعات الذئبة ، لكن في هذه الدراسة لم يحقق أي من المرضى معايير تل هاشومير كاملة (١٦). وفي دراسة أخرى على مرضى من أصل تركي مصابين بالذئبة بينت أن نسبة الحمل لطفرات MEJV هي ١٥% عند مرضى الذئبة و ١٠% عند الأصحاء مما يعني أن هذه الطفرات لا تزيد التأهب لحدوث الذئبة (١٧).

وعموماً فقد تم تصنيف حمى البحر الأبيض المتوسط إلى ٣ أنماط ظاهرية وهي :
النمط الأول : نوب التهاب مصلية والذي يتضمن بشكل كلاسيكي الحرارة و التهاب البريتوان أو التهاب زليلي أو التهاب الجنب وقد يتضمن أعراض أخرى كالتهاب التامور أو الخصية أو التهاب السحايا العقيم وأيضاً الحمرة أو التهاب الجريبات الشعرية .

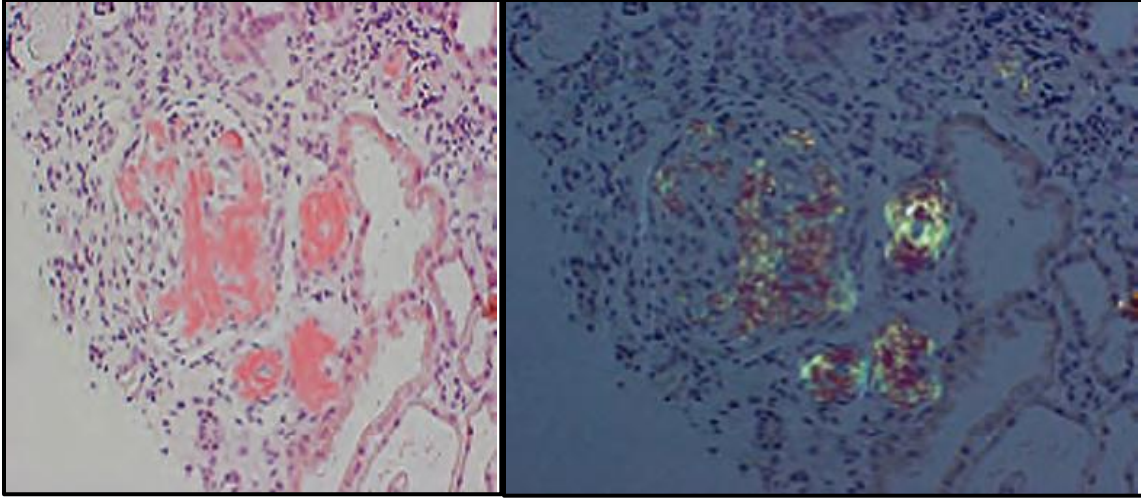
النمط الثاني : حيث يكون النشواني هو التظاهر البدني للمرض حتى لو كان المرضى لا عرضيين سابقاً.

النمط الثالث : وهو النمط الصامت الذين لديهم طفرتين من طفرات **MEFV** دون أعراض سريرية ودون حدوث النشواني (١٨) .

٥. الاختلاطات والإنذار :

يعد النشواني أخطر اختلاط لحمى البحر الأبيض المتوسط وفي غيابه يمكن أن يعيش المرضى حياة طبيعية. وقد يتطور النشواني عندما تكون مشعرات الطور الحاد والأميلويد المصلي مرتفعة بشكل شديد خلال الهجمة وهو ينجم عن ٧٦ حمض أميني يرتشح بشكل خاص بالكليتين والأنبوب الهضمي والطحال والرننتين والخصية والدرق والكظر لكنه نادراً ما يصيب القلب وعموماً لا يشاهد ضخامة باللسان أو اعتلال عصبي في النشواني الناجم عن الـ **FMF**. وأشيع علامة للنشواني هي البيلة البروتينية والتشخيص يثبت بخزعة من الكلية أو بخزعة من المستقيم وهي أقل غزواً، وهناك عدد قليل من تقارير الحالات معظمها من الشرق الأوسط والتي تبين أن النشواني قد يسبق بشكل واضح هجمات الـ **FMF** ومن المحتمل أن يكون ذلك بسبب حالة الالتهاب تحت السريرية ، و تتضمن عوامل الخطر لتطور النشواني في الـ **FMF** : (الطفرة متماثلة للواقع لـ **M694V** وتعدد أشكال الجين **SAA** و عدم التزام المريض بالكولشيسين والجنس الذكري و القصة العائلية لهذا الاختلاط ولسبب غير معروف فإن الدول ذات أصول محددة هي عامل خطر كبير فالمرضى في الشرق الأوسط لديهم خطر أعلى من أمثالهم بالغرب) . وقد سجلت حالات من ارتشاف ترسبات النشواني ، و النشواني الناجم عن الـ **FMF** غير المعالج سيطور بشكل لا يمكن تعديله إلى قصور كلوي خلال ٣-٥ سنوات عادة (٣). إن العلاج المفضل للقصور الكلوي هو زرع الكلية مع إعطاء الكولشيسين الفموي لمنع حدوث النشواني في الكلية المزروعة (١). الداء النشواني في الكلية عيانياً وتشريحياً موضح بالشكل (٤) والشكل (٥).

ومن الاختلاطات الأخرى العقم حيث كانت الالتصاقات في الحوض وقنوات فالوب قبل مرحلة العلاج بالكولشيسين تسبب عقم ميكانيكي عند الفتيات المصابات بالـ **FMF** أما عند الذكور فقد تتناقص الخصوبة لتصل لمرحلة اللانطفاف، وذلك بسبب نشواني الخصى أو خلل في نفوذية النطاف (٤).



الشكل (٤) منظر تشريحي مرضي للداء النشواني



الشكل (٥) مظهر عياني لنشواني الكلية

٦. التشخيص التفريقي: (٤)

١. متلازمات الحمى الدورية

تندرج حمى البحر المتوسط ضمن قائمة متلازمات الحمى الدورية والتي يوضحها الجدول (١) (٣). ويجب تمييز الـ FMF عن باقي متلازمات الحمى الدورية خاصة أنهم يتشاركون بالموجودات من الحمى الدورية أو نوب الحمى، على كل حال فإن كل من هذه المتلازمات تشترك أيضاً في ملامح سريرية تميزها عن الـ FMF، وتتضمن (CAPS-HIDS-TRAPS-TNF-PFAPA).

PFAPA (التهاب العقد والتهاب البلعوم والقلاع الفموية المترافقة مع الحمى الدورية): فهي كما اسمها تتميز عن FMF بالقلاع الفموية والتهاب البلعوم واعتلال العقد.

TRAPS (المتلازمة الدورية المترافقة مع مستقبلات TNF): هجمات الحمى تترافق مع التهاب ملتحمه و وذمة حول الحجاج بالإضافة إلى ألم عضلي موضع هاجر، وطفح وألم بطني، وعادةً التهاب مفاصل، وإن الهجمات فيها تدوم عادة من ٧-٢١ يوم.

HIDS (متلازمة فرط غلوبولين D): إن المرضى لديهم عموماً التهاب بلعوم واعتلال عقد رقبية مؤلم، مع ألم بطني وإقياء أو إسهال مع ارتفاع مستويات الـ IgD وأكثر من ذلك فإن مدة الهجمات فيها عادة من ٣-٧ أيام .

CAPS (المتلازمة الدورية المترافقة مع الـ Cryopyrin): وتشمل عدة متلازمات تتضمن الطفح الشروي، وأحياناً أعراض عصبية ترافق نوب الحمى، وتكون مدة الهجمة عادةً أقصر من ١-٢ يوم. **٢. داء ستيل:** يأتي المرض بملامح تتضمن (حمى عالية الذرى - طفح - التهاب مصليات- اعتلال عقد لمفية - التهاب مفاصل عادةً يحدث بالبداية لكنه أحياناً يأتي بعد أسابيع أو أشهر لاحقة) ويتميز عن الـ FMF بنمط الحمى اليومي النوعي والذي لا يزول بعد عدة أيام .

٣. التهاب الأوعية الجهازية المتضمن البطن: العديد من التهاب الأوعية قد تأتي بألم بطني شديد منها (التهاب الشرايين العديد العقدي ، والتهاب الأوعية بالـ IgA وفرغرية هينوخ شونلاين وداء بهجت) وعلى كل حال يمكن تمييز هذه الأدوية الالتهابية الوعائية عن الـ FMF بوجود اشتغال عدة أعضاء جهازية مع موجودات مثل التهاب أوعية صغيرة جلدية والتهاب كبب وكلية.

٤. الأمراض الرئوية الجهازية: الحمى والتهاب المصليات والتهاب المفاصل قد تكون التظاهرات المسيطرة في هذه الأمراض مثل الذئبة الحمامية الجهازية، والتهاب المفاصل الرثوي ، وتختلف عن الـ FMF بأن مرضى الذئبة لديهم ANA إيجابي مع نقص متمة محتمل، والتهاب كبب وكلية وقلة الكريات، وإن التهاب المفاصل الرثوي يمكن تمييزه عموماً عن FMF بنمط التهاب المفاصل العديد المتناظر الذي يصيب المفاصل الصغيرة لليدين والقدمين، وأحياناً بوجود إيجابية العامل الرثوي RF .

٥. الانتان: عدد من الانتانات قد تقلد الـ FMF لكن عادةً يمكن تمييزها عنها عن طريق زروعات الدم، والتقييم المصلي وإن العضويات التي قد تسبب إنتان تحت حاد أو مزمن هي التي تشبه الـ FMF مثل داء لايم وهي الحمى الناكسة التي تسببها البوريليا انتان تسببه مفصليات الأرجل (القراد) ويتظاهر بنوب متكررة من الحمى، وإن فيروس بارفو B19 قد يسبب أعراض تشبه

الزكام مع ألم مفصلي والتهاب مفاصل وإن العديد من مصادر الانتانات التي تسبب حمى مستمرة أو متكررة تدخل بالتشخيص التفريقي .

٦. **الخباثات:** إن الحمى المتكررة قد تكون التظاهر المسيطر للخباثات مثل اللوكيميا أو متلازمات عسر تصنع النقي، وعلى كل حال فإن T أو B وحيدة النسيلة والتي يتم تقييمها بالتنميط المناعي في كثرة العدلات أو كثرة البالعات يمكنها أن تميز الخباثات عن الـ FMF وإن مرضى اللمفوما لديهم موجودات إضافية، مثل ضخامة الطحال واعتلال العقد أو زيادة الـ LDH.

٧. **الاضطرابات الوراثية:** والتي تترافق مع نوب متكررة من الألم البطني وتتضمن البورفريا الحادة المتقطعة والوذمة العرقية العصبية الوراثية وارتفاع الشحوم الثلاثية الوراثي، وعلى خلاف الـ FMF فإن هذه الحالات لا تتظاهر بنوب حمى أو التهاب مفاصل.

٨. **أسباب أخرى للألم البطني:** هناك أسباب أخرى للألم البطني الحاد التي قد تقلد هجمات الـ FMF كالتهاب الزائدة أو التهاب الطرق الصفراوية أو التهاب البنكرياس، وكذلك انسداد الأمعاء الدقيقة.

٧. التشخيص :

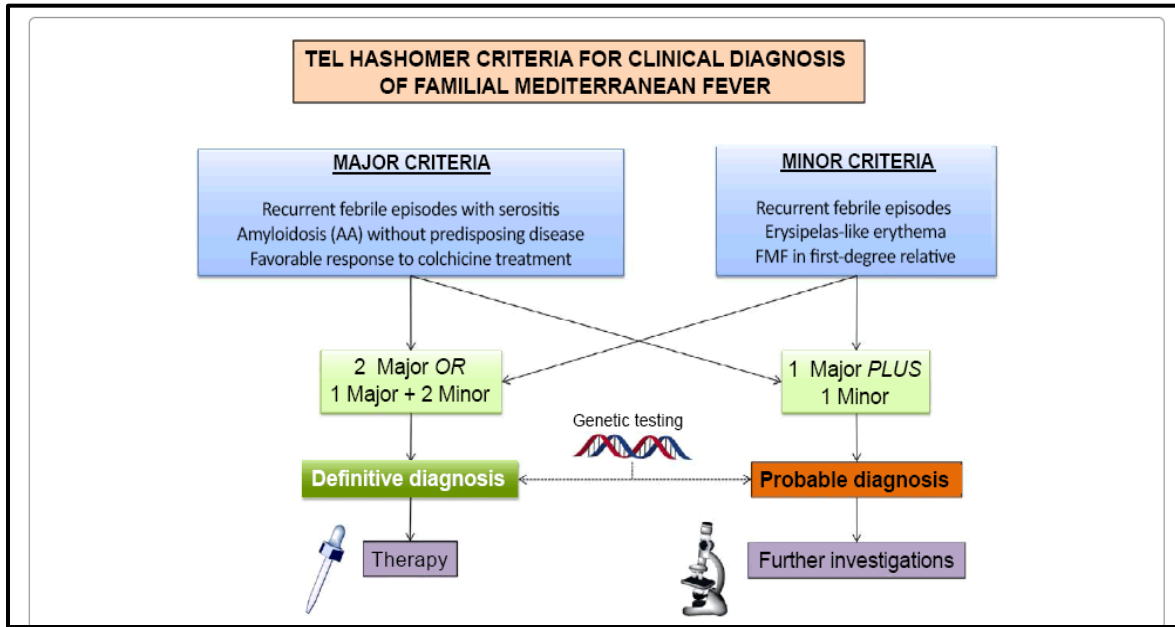
إن تشخيص الـ FMF سريري يعتمد على وجود نوب حموية متكررة على الأقل ٣ نوب تتراوح الهجمة من ١٢-٧٢ ساعة مع ألم بطني أو موجودات صدرية أو مفصلية أو جلدية دون وجود مسبب انتاني ، وإن الانتماء العرقي المناسب والقصة العائلية الإيجابية وعمر البدء أقل من ٢٠ سنة والاستجابة المناسبة للكولشسين كلها تدعم التشخيص . وباعتبار أن الغرب أقل شيوعاً من الشرق بالنسبة لحدوث الـ FMF فإن الاختبار الجيني هو اختبار مساعد ثمين يمكن إضافته للتشخيص السريري خاصة شمال أميركا وأوروبا. وبرغم ذلك فإن تشخيص الـ FMF يجب ألا يستبعد بناء على نتائج التحليل الجيني ، وبشكل عام فإن السريريات والطيف العرقي يجب أن يوسع بالاختبارات الجينية المتاحة (١). وهناك العديد من المعايير المستخدمة للتشخيص ومن أشيع المعايير استخداماً هو معيار تل هاشومير واعتماداً على هذا المعيار فإن التشخيص المؤكد يجب أن يحقق على الأقل معيارين كبيرين أو معيار كبير مع معيارين صغيرين ، ويكون التشخيص محتملاً بحال توافر معيار كبير مع معيار صغير كما هو مبين بالشكل (٦) ، ومعايير تل هاشومير الكبرى والصغرى مشار إليها في (الجدول رقم ٢) (١٩).

	FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF)	Mevalonate Kinase Deficiency (MKD)		TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR- ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME (TRAPS)	Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS)			
		HYPERIMMUNOGLOBULIN D SYNDROME (HIDS)	MEVALONIC ACIDURIA		FAMILIAL COLD AUTOINFLAMMATORY SYNDROME (FCAS)	MUCKLE- WELLS SYNDROME (MWS)	CHRONIC INFANTILE NEUROLOGIC CUTANEOUS AND ARTICULAR SYNDROME (CINCA)	DEFICIENCY OF IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST (DIRA)
Mode of Inheritance	Autosomal recessive	Autosomal recessive	Autosomal recessive	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal recessive
Age at Onset (yr)	<20	<1	<1	<20	<1	<20	<1	Birth, <4 wk
Duration of attack (days)*	<2	4-6	4-5	>14	<2	1-2	?	Continuous
Cutaneous Involvement	Erysipelas-like erythema	Maculopapular rash	Morbiliiform rash	Migratory rash, overlying area of myalgia	Cold-induced urticaria-like lesions	Urticaria-like rash	Urticaria-like lesions	Generalized pustulosis
Musculoskeletal Involvement	Monoarthritis common	Arthralgia, occasional oligoarthritis	Arthralgia common	Severe myalgia common; occasional frank monoarthritis	Arthralgia common; occasional mild myalgia	Lancing limb pain, arthralgia common; arthritis can occur	Epiphyseal bone formation	Sterile pustulous osteomyelitis
Abdominal Involvement	Sterile peritonitis common	Splenomegaly, severe pain common	Splenomegaly, pain may occur	Severe pain common	None	May occur	Hepatosplenomegaly	
Eye Involvement	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Conjunctivitis and periorbital edema common	Conjunctivitis	Conjunctivitis; sometimes optic nerve elevation	Papilledema with possible loss of vision, uveitis	
Distinguishing Clinical Symptoms	Erysipelas-like erythema	Prominent cervical lymphadenopathy	Dysmorphic features, neurologic symptoms	Migratory nature of myalgia and rash, periorbital edema	Cold-induced urticaria-like lesions	Sensorineural hearing loss	Chronic aseptic meningitis, sensorineural hearing loss, arthropathy	
Gene Involved	MEFV	MVK	MVK	TNFRSF1A	CIAS1 = NLRP3	CIAS1 = NLRP3	CIAS1 = NLRP3	IL-1RN
Protein Involved	Pyrin (marennostin)	Mevalonate kinase	Mevalonate kinase	Type 1 tumor necrosis factor receptor	Cryopyrin	Cryopyrin	Cryopyrin	IL-1RA

الجدول (١) متلازمات الحمى الدورية

الجدول (٢) معايير تل هاشومير

Major criteria	Minor criteria
Recurrent febrile episodes with serositis (peritonitis, synovitis or pleuritis)	Recurrent febrile episodes
Amyloidosis of AA type without a predisposing disease	Erysipelas-like erythema
Favourable response to regular colchicine treatment	FMF in a first-degree relative
Definitive diagnosis: 2 major or 1 major and 2 minor criteria. Probable diagnosis: 1 major and 1 minor criteria	



الشكل (٦) معايير تل هاشومير لتشخيص الـ FMF

وفي دراسة تركية عام ٢٠٠٩م تبين أن لمعيار تل هاشومير حساسية عالية ٩٨,٨% لكن نوعيته منخفضة بمرحلة الطفولة ٥٤,٦% لذلك تم وضع مجموعة جديدة من المعايير بمرحلة الطفولة لها حساسية ونوعية عالية ٨٦,٥% و ٩٣,٦% بالترتيب ووجود اثنان على الأقل من هذه المعايير مشخص (٢٠). المجموعة الجديدة من المعايير مبينة بالجدول (٣)

TABLE 3. Criteria set for the diagnosis of FMF in childhood according to multiple logistic regression analysis

Criteria	Description
Fever	Axillary temperature of $>38^{\circ}\text{C}$, 6–72 h of duration, ≥ 3 attacks
Abdominal pain	6–72 h of duration, ≥ 3 attacks
Chest pain	6–72 h of duration, ≥ 3 attacks
Arthritis	6–72 h of duration, ≥ 3 attacks, oligoarthritis
Family history of FMF	

الجدول (٣) معايير تشخيص الـ FMF بمرحلة الطفولة

ومن المعايير المستخدمة أيضاً معيار ليفنيه المعدل والمشار إليه في الجدول (٤) (٢١) . التشخيص عند الأفراد الذين لديهم معايير سريرية للـ FMF والذي لم يكن الاختبار الجيني لديهم مشخفاً أي (طفرة وحيدة أو سلبية الطفرات) فإن تشخيص FMF يدعم بمعالجة تجريبية بالكولشيسين ومراقبة التحسن السريري. يستخدم الاختبار الجيني لدعم لتشخيص بعد بدء العلاج وليس لاستبعاده ، فإن وجود اثنين من الطفرات الممرضة على جين MEFV عند الأشخاص يؤكد التشخيص لكن الاختبار الجيني الإيجابي للـ FMF بغياب التظاهرات السريرية والالتهاب تحت السريري ليس استطباً لبدء العلاج لكن المرضى يجب أن يبقوا تحت الترصد فهم قد يطورون المرض بالمستقبل.

الجدول (٤) معيار ليفنيه المعدل

Major criteria

- 1–4. Typical attacks
 1. Peritonitis (generalized)
 2. Pleuritis (unilateral) or pericarditis
 3. Monoarthritis (hip, knee, ankle)
 4. Fever alone
5. Incomplete abdominal attack

Minor criteria

- 1–2. Incomplete attacks involving 1 or more of the following sites:
 1. Chest
 2. Joint
3. Exertional leg pain
4. Favorable response to colchicine

* The requirements for diagnosis of FMF are ≥ 1 major criteria, or ≥ 2 minor criteria. Typical attacks are defined as recurrent (≥ 3 of the same type), febrile (rectal temperature of 38°C or higher), and short (lasting between 12 hours and 3 days). Incomplete attacks are defined as painful and recurrent attacks that differ from typical attacks in 1 or 2 features, as follows: 1) the temperature is normal or lower than 38°C ; 2) the attacks are longer or shorter than specified (but not shorter than 6 hours or longer than a week); 3) no signs of peritonitis are recorded during the abdominal attacks; 4) the abdominal attacks are localized; 5) the arthritis involves joints other than those specified. Attacks not fulfilling the definition of typical or incomplete attacks are not counted.

٨. مخبرياً :

خلال الهجمات ترتفع تفاعلات الطور الحاد (CRP والسيرولوبلازمين والهابتوغلوبولين وSAA) كما أن ارتفاع تعداد الكريات البيض وزيادة سرعة التثفل ملاحظة بشكل شائع ، وإن ارتفاع CRP يبدأ بعد ٦-١٠ ساعات من المحرض ويصل للذروة خلال ٤٨ ساعة . وحسب الدراسة البرازيلية لوحظ ارتفاع الفبرينوجين في الهجمة الحادة للمرضى ذوي الطفرة M694V ويستمر ارتفاع الفبرينوجين حتى بعد زوال الحالة الالتهابية (٢٢).

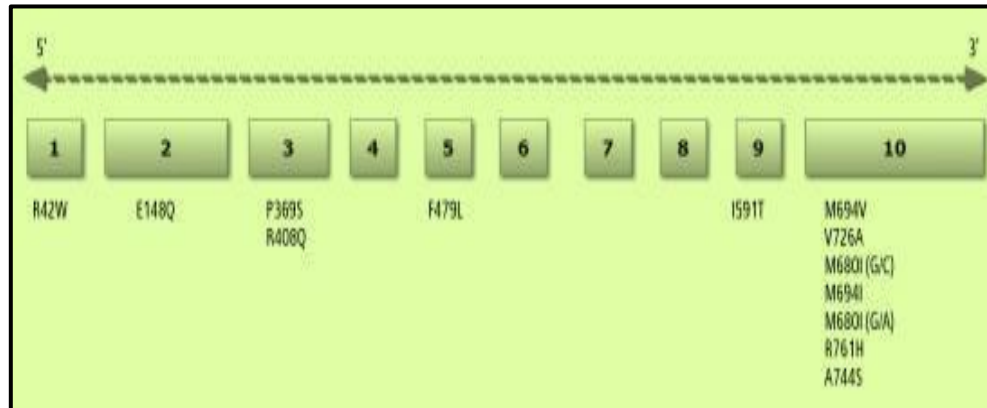
وحسب دراسة أخرى فلا فرق ملاحظ بين مستويات الفبرينوجين خلال وخارج الهجمة لمرضى M694V متمثلي اللواقح (٢٣). ولقد لوحظ ارتفاع الCRP والأميلويد المصلي SAA عند مرضى متمثلي اللواقح لطفرة M694V مقارنة بغيرها (٢٤).

والنتيجة النهائية أهمية مراقبة CRP وESR وخاصة لدى مرضى الطفرة M694V وذلك لمتابعة نتائج العلاج وللمنع الاختلاطات الشائعة عند مرضى تلك الطفرة (٢٥).

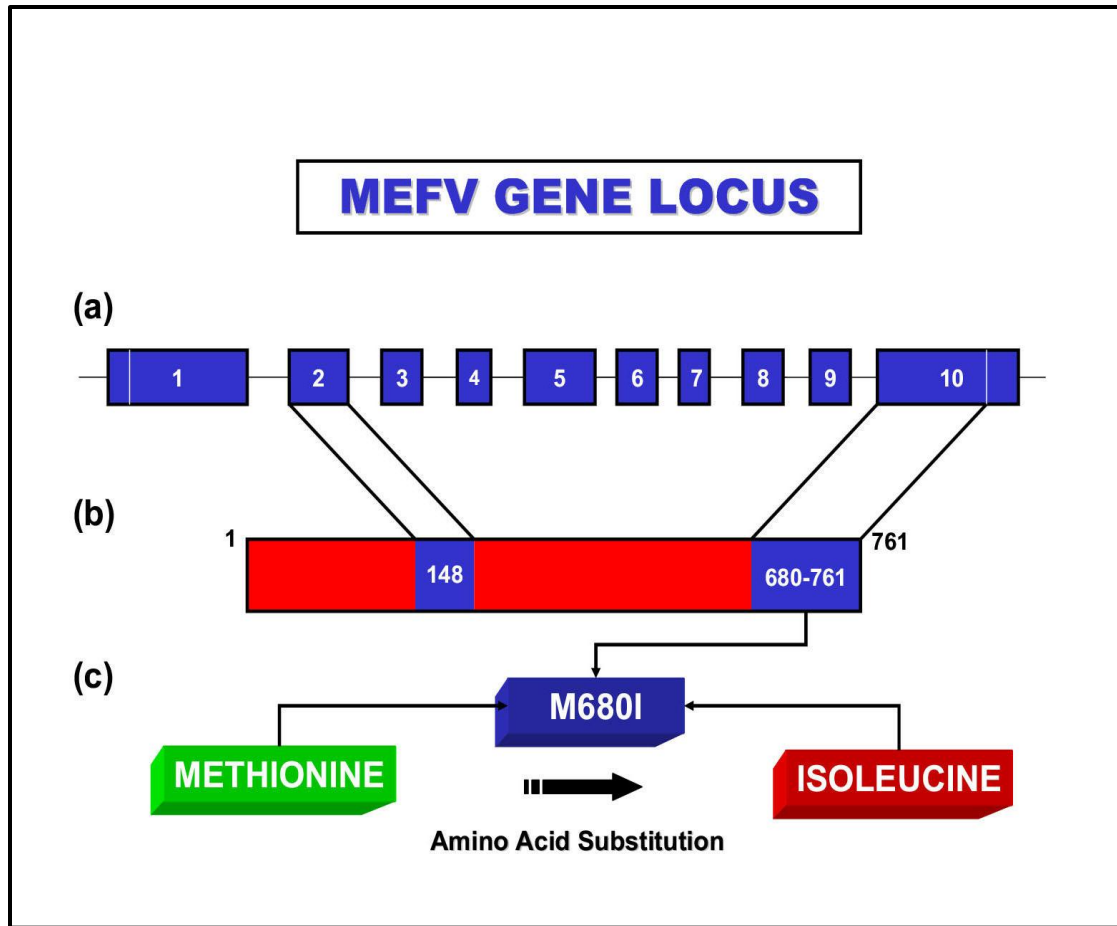
إن المشعر المبكر لاعتلال وظيفة الكلية هو بيلة الميكروألبومين ومن الضروري إجراء فحص بول دوري لمتابعة مرضى ال-FMF وبعد حدوث البيلة البروتينية يمكن إثبات النشواني بخزعة من الكلية وهي الأكثر حساسية أو بخزعة من المستقيم وهي المفضلة لكونها أكثر أماناً وأقل بضعاً وتبقى حساسيتها ٧٥% (١).

٩. جينياً :

جين ال-MEFV محمول على الذراع القصير للصبغي ١٦ كما ذكر سابقاً ويتألف من ١٠ إكسونات ، وإن الإكسونات وأشيع الطفرات عليها ملخصة في (الشكل ٧) . وحتى الآن تم تحديد ٢٨٨ طفرة معظمها نادرة ولا تسبب أعراض سريرية . و معظم الطفرات هي نقطية تعرف كطفرات حذف وهي عبارة عن تغيرات في نكليوتيد واحد (٢) . وأشيع الطفرات في الإكسون العاشر هي التي تستبدل الفالين أو الإيزولوسين لمثيونين بالموقع ٦٩٤ (M694I-M694V) والتي تستبدل الألانين لفالين بالموقع ٧٢٦ (V726A). كما هو موضح بالشكل (٨).



الشكل (٧) أشيع الطفرات على إكسونات جين ال-MEFV



الشكل (٨) الاستبدال في جين الـ MEFV

إن الإكسون الثاني لجين MEFV يتضمن عدة استبدالات تعتبر أشكال متعددة سليمة أو طفرات خفيفة و أكثر استبدال ملاحظ فيه هو استبدال الغلوتامين بحمض الغلوتاريك بالموقع ١٤٨ (E148Q). وتفسير الاختبار الجيني للـ FMF أكثر تعقيداً من أن يندرج تحت وراثة مقهورة بسيطة حيث إن حوالي ٣٠% من المرضى لديهم طفرة وحيدة فقط يمكن إثباتها و تبدو بعض الطفرات النادرة كأنها نموذج وراثة قاهر ، وأكثر من ذلك فإن المسح المتسلسل التام لجين MEFV فشل في تحديد أي شذوذات في عدد من المرضى الذين استجابوا بشكل جيد للكولشسين مما يقترح وجود أكثر من جين يسبب FMF (١) . و بينت دراسة حديثة أن نسبة حملة الطفرة في جين MEFV حوالي ٨% في مجتمعات شمال إفريقيا والشرق الأوسط (٢٥). كما بينت دراسة سورية أن نسبة الطفرات السلبية عند مرضى FMF تبلغ حوالي ١١% (٢٦) . وبسبب الطبيعة المقهورة فقد تم التأكيد على أن الأفراد المصابين والعرضيين يجب أن يكون لديهم طفرتين ورغم ذلك فإن الدراسات حددت وجود أليل ثاني فقط في ٣٠% من الحالات وإن غياب وجود طفرة أخرى في مرض جسمي مقهور في عدة أبحاث يقترح فرضية أن الطفرات لا يمكن تحديدها كلها بالطرق المخبرية المتوفرة وهناك نقطة مهمة لا بد من الإشارة إليها في حدوث المرض السريري عند

الأفراد الذين لديهم طفرة وحيدة وهي أهمية تأثير العوامل البيئية (٢٧). وقد تبين أن أشيع ٥ طفرات مسؤولة عن ٩٠% من حالات FMF في منطقة الشرق الأوسط وهي (V726A\M694I\M694V\M680I\E148Q) (٢٥). وحسب مقالة منشورة في ٢٠١٧ م فإن معظم الطفرات المسببة للمرض تتواجد على الإكسون العاشر وفقط ٨% ممرضة خارج منطقة الإكسون ١٠ (٢٨). وبشكل عام يمكن تقسيم الأنماط الجينية إلى ٤ مجموعات: (سلبية الطفرة \ متماثل اللواقح لطفرة وحيدة \ متخالف اللواقح لطفرتين) (٢٠). وحسب دراسة سورية فقد كانت نسبة متماثلي اللواقح ١٨,٩% ومتخالفي اللواقح لطفرة وحيدة ٤٤,٦% ومتخالفي اللواقح لطفرتين ٣٦,٥% (٢٩). وقد تم تسجيل تقرير حالة ٣ طفرات عند مريض وكانت (E148Q\V726A\R761H) وهو ابن لأم لديها طفرتين هما (E148Q\V726A) ولأب لديه الطفرة (R761H) (٣٠).

١٠. العلاقة بين النمط الجيني والنمط السريري الظاهري:

تم إجراء الكثير من الدراسات في هذا المضمار حيث بينت بعض الدراسات عدم وجود علاقة واضحة بينهما (٣١). كما أكدت دراسة تركية أن النمط الجيني قد لا يتنبأ بالنمط السريري للمرض (٣٢). حيث كان هنالك تفاوت بالأعراض السريرية بين المرضى الذين يحملون نفس الطفرة حتى في نفس العائلة (٣٣).

بالنسبة لطفرة M694V وهي أشيع طفرة بالدراسات السورية (٢٩) والتركية (٣٤) والمصرية (٣٥) والألمانية (٣٦). بينت الدراسات أن تماثل اللواقح لهذه الطفرة يترافق مع مرض شديد (٢٩-٣٧)، كما بينت دراسة ألمانية أنها تترافق مع مرض أكثر شدة و (CRP) أعلى (٣٦). ويكون بدء المرض بعمر أبكر > ٨ سنوات (٢٩-٣٦)، بينما كان في دراسة أخرى يحدث متأخراً عندهم (٣١)، وعلى كل حال فإن دراسات أخرى لم تحدد وجود علاقة بين عمر البدء والنمط الجيني (٣٢).

وكان تماثل اللواقح لهذه الطفرة هو الأكثر ترافقاً مع التآب المفاصل وغالباً الكبيرة منها (٢٩-٣٨). والنمط متخالف اللواقح المركب مع هذه الطفرة يترافق مع مرض شديد أيضاً لكن النمط المتماثل يكون أشد منه، وتبين أن هذه الطفرة تترافق مع تكرار أكثر للهجمات وتكون بمدة أطول (٣٧)، كما تم الإشارة بأن هذه الطفرة تحتاج لجرعات أعلى من الكولشيسين للسيطرة على الهجمات وأن معدل استجابتهم أقل للعلاج الوقائي بالكولشيسين مما يقترح الحاجة لعلاج إضافي لهؤلاء المرضى (٣٤-٣٨-٣٩)، وفي دراسة أخرى تبين أن النمط الثاني السريري والذي يتظاهر بالنشواني منذ البدء ليس نادراً كما كان يعتقد سابقاً وأن أشيع نمط جيني يترافق معه هو M694V بنسبة ٣٧% ثم E148Q بنسبة ٢٦% (٤٠).

أما بالنسبة للاختلاطات الكلوية فإن العديد من الدراسات دعمت ترافق الطفرة M694V مع النشواني بشكلها المتماثل اللواقح (٤١)، وحتى بشكلها المتماثل والمتخالف اللواقح (٣٥-٣٧).

في حين لم تلاحظ دراسات أخرى وجود هذه العلاقة بين **M694V** ومتماثلة اللواقح وبين الاختلاطات الكلوية وخاصة النشواني (٣٧-٢)، وكذلك الدراسة الإيرانية والتي أكدت أنه لا علاقة بين طفرة **M694V** والمتماثلة اللواقح وتطور النشواني بل كانت الطفرات التي ترافقت مع النشواني هي (M694I\ M680I) و (M694V\ R761H) (٤٢).

وبحسب الدراسة التركيبية فإن المرضى متماثلي اللواقح لـ **M694V** كان لديهم تكرار أكثر للحمى والألم المفصلي والتهاب المفاصل واستئصال الزائدة والإمساك واستخدام الكولشيسين (٤٣) ، و زيادة تواتر الطفح الشبيه بالحمرة (٣٨) ، وقد بينت دراسة سورية أنه لا فرق هام بين متماثلي اللواقح لـ **M694V** وباقي المجموعات من حيث (معدل الذكور إلى الإناث و الألم البطني و الألم العضلي و الصداع و فرغرية هينوخ شونلاين و القصة العائلية) مع وجود فرق هام بينها من حيث عمر البدء والتهاب المفاصل وشدة المرض (٢٩).

الطفرة E148Q هي أشيع طفرة باليابان (٤٤) وثاني أشيع طفرة بالدراسة السورية (٢٩) إن تساوي هذه الطفرة بين الأصحاء ومرضى الـ **FMF** يجعلها لا تدعم التشخيص ، حيث كان لها معدل حملة عالي < ١٠% ولا تسبب شكل سريري للـ **FMF** حيث أشارت بعض البحوث بأنها يجب ألا تعتبر طفرة بل **polymorphism** .

وبدراسة أخرى ترافقت هذه الطفرة ومتماثلة اللواقح مع بدء متأخر للمرض وتكرار أقل ومدة أطول بين الهجمات (٣٧) ، لكن بينت دراسة عن النمط الثاني (النشواني) بأنه يترافق مع وجود هذه الطفرة بالدرجة الثانية بعد **M694V** (٤١).

كما بينت دراسة شملت التظاهرات القلبية المرافقة لـ **FMF** بأن أكثر الطفرات ترافقاً مع الانصباب التاموري هي النمط المتخالف اللواقح المركب (**E148Q\ V726A**) ولا علاقة للانصباب التاموري بالقصة العائلية أو المخبريات أو الاستجابة للعلاج (٤٥).

أما بالنسبة لطفرة **V726A** فقد بينت الدراسات أنها تترافق مع مرض خفيف لكن مشاركتها مع **E148Q** ترافقت مع مرض أشد وأيضاً مع التهاب تامور ونشواني (٣٧) ، كما أوضح تقرير حالة عن ترافق الـ **FMF** مع الأمراض المناعية (السكري نمط ١ والتهاب الدرق المناعي والداء الزلاقي) حيث كان النمط الجيني المسجل في الحالتين متخالف اللواقح مركب لـ (**V726A\ M694I**) (٤٤).

الطفرة M680I هي ثاني أشيع الطفرات في الدراسة الألمانية (٣٦) و ثالث أشيع طفرة في الدراسة السورية (٢٩) تترافق مع مرض متوسط الشدة لكن عند ترافقها مع **M694V** يكون المرض أشد مع خطر تطور نشواني الكلية (٣٧) ، وأوضحت دراسة إيرانية أن **M680I** متماثلة اللواقح ترافقت مع تطور النشواني (٤٢).

وبالنسبة للطفرة **M694I** وهي أشيع طفرة في المجتمعات المصرية (٣٥) ، تترافق مع مرض شديد وصورة سريرية غير شائعة تتضمن اشتغال الكلية والطفح الشبيه بالحمرة (٣٧) . وهناك طفرات أخرى غير مسجل تكرارها عند السوريين والأترك مثل **R761H** وإن أشيع مشاركة لها مع **M694V** حيث يزداد خطر تطور النشواني (٤٢).

وكذلك الطفرة **K695R** وهي مسجلة كأشيع طفرة في جنوب شرق أوروبا وأوسطها (٤٦) ، وإن هذه الطفرة في دراسة أخرى كانت مسؤولة عن زيادة تواتر التهاب المصلية والقصة العائلية عند اليابانيين المصابين بالـ **FMF** (٤٧).

أما مرضى الـ **FMF** الذين كانت نتيجة تحليل الطفرات لديهم سلبياً فقد بينت إحدى الدراسات بأن أعراضهم كانت أخف شدة وكانوا أقل تواتراً للتظاهرات المزمنة وعمر البدء كان متأخراً واحتاجوا جرعات أقل من الكولشيسين (٤٨).

١١. العلاج:

العلاج بالكولشيسين فعال عند معظم المرضى للوقاية من نوب الحرارة وحدوث الداء النشواني، حيث حدث تحسن واضح للأعراض عند حوال ٩٥% من المرضى بينما حدث هجوع تام قريب عند حوالي ٧٥% . إن العلاج اليومي عموماً أكثر فعالية في السيطرة على الهجمات من العلاج المتقطع وقت الهجمة فقط ، والعلاج اليومي له فائدة في تخفيض الالتهاب تحت السريري بين الهجمات والذي يؤدي لحدوث النشواني . للكولشيسين عدة آليات نافعة تتضمن تأثيره على الالتصاق الجزيئي وهجرة الكريات البيض ، وهو بشكل عام آمن عند الأطفال وحركيته الدوائية تختلف عندهم لذا فإن وصفه حسب وزن الجسم مهم عند الأطفال أكثر من البالغين حيث يجب أن نبدأ العلاج بأصغر جرعة ممكنة (نصف حبة عيار ٠,٦ مغ مرة يومياً) وترداد تدريجياً للوصول إلى التأثير الأكبر بأقل آثار جانبية ممكنة ولكن دون تجاوز ١,٨ مغ باليوم كجرعة وحيدة أو مقسمة على جرعات (١-٣) .

أما بحسب توصيات الاتحاد الأوروبي ضد الرثية فإن الجرعة البدئية حسب العمر:

> ٥ سنوات: هي ≥ ٠.٥ مغ/يوم

أو ≥ ٠.٦ مغ/يوم (بحالة الحبوب التي تحوي 0.6 مغ)

١٠-٥ سنوات: هي ١-٠.٥ مغ/يوم

أو ١.٢ مغ/يوم (بحالة الحبوب التي تحوي 0.6 مغ)

< ١٠ سنوات: هي ١-١.٥ مغ/يوم

أو ١.٨ مغ/يوم (بحالة الحبوب التي تحوي 0.6 مغ)

و يفضل معظم الخبراء البدء بجرعة منخفضة وزيادتها تدريجياً حسب تحمل ومطاوعة المرضى للوصول لجرعة يومية ٢ مغ عند الأطفال و ٣ مغ عند البالغين. بعد البدء بالعلاج بالكولشيسين يجب مراقبة المرضى سريرياً مراقبة لصيقة لمدة ٣-٦ أشهر لمعرفة فعالية العلاج على شدة وتكرار الهجمات ويجب مراقبة (CRP, SAA) كل ثلاثة أشهر على الأقل وذلك لتحديد الحاجة لرفع الجرعة. في الحالات التي يكون فيها اختلاط سابق مثل النشواني أو فعالية شديدة للمرض فإننا نبدأ العلاج بجرعات أعلى (٤٩). إن الزيادة التدريجية بالجرعة عادة تمنع حدوث الإسهال وهو التأثير الجانبي الأشيع للكولشيسين ، وقد يطور بعض المرضى مقاومة لـ اللاكتوز بسبب الكولشيسين وقد تساعدهم حمية خالية من اللاكتوز للسيطرة على الأعراض الهضمية .

عند الأطفال المصابين بـ **FMF** نادراً ما يلاحظ تطور الاعتلال العضلي مع ضعف عضلي قريب وألم عضلي معمم بالجرعة النظامية ، وتم تسجيل التبدلات في نقي العظم (فقر دم انحلالي أو ناقص التصنع والتثبط النقوي و قلة المعتدلات وقلة الصفيحات) في حالات التسمم الحاد لكنها نادراً ما تكون ملاحظة بالجرعات الاعتيادية القوية ، وإن السمية أشيع في المعالجة الوريدية عند إعطائها

مع أدوية أخرى والتي تستقلب عبر **CYP3A4** مثل (الاريثروميسين والسيميتدين). وبناء على وظيفة البيرين في تفعيل **IL1B** فإن **الأناكينرا** قد ازداد استخدامها في مرضى **FMF** الذين لم يستجيبوا أو لم يتحملوا الجرعات العلاجية من الكولشسين . وتقتصر التجارب الحديثة أن **ريلوناسبت** (وهو بروتين يكون مستقبلات **IL1** البشرية خارج الخلية) يقلل حدوث وتكرار هجمات **FMF** وقد تكون خيار لعلاج المرضى غير المستجيبين للكولشسين أو في حالات عدم تحمله . إن الدراسات المستقبلية تدرس بشكل أكبر استعمال حاصرات **IL1** في علاج **FMF** (٣-١).

ولقد تم وضع توصيات لعلاج ومتابعة مرضى الـ **FMF** من قبل **EULAR** الاتحاد الأوروبي ضد الرثية وهذه التوصيات ملخصة بالجدول (٥) (٤٩).

• يجب أن يكون تشخيص FMF والعلاج البدني بيد أطباء لديهم الخبرة في الـ FMF
• هدف العلاج هو الوصول لسيطرة كاملة على الهجمات غير المحرصة وتقليل الالتهاب بين الهجمات
• يجب البدء بالعلاج بالكولشسين عند وضع التشخيص السريري
• الجرعة إما مفردة أو مقسمة حسب التحمل والمطاوعة
• يمثل استمرار الهجمات أو جود التهاب تحت سريري استجابة لزيادة جرعة الكولشسين
• يعتبر المرضى المطاوعين وغير المستجيبين للجرعة العظمى المحتملة من الكولشسين غير مسجيبين ومقاومين وتستطب العلاجات البديلة عندهم في هذه الحالة وفي الحالات الشديدة
• يجب أن يكون علاج الـ FMF مكثفاً عند مرضى الأميلونيد AA باستخدام الجرعة العظمى المحتملة من الكولشسين والعلاجات الإضافية حسب المطلوب
• تحرض فترات الشدة النفسية والجسدية هجمات الـ FMF ومن المناسب زيادة جرعة الكولشسين مؤقتاً
• يجب مراقبة الاستجابة والسمية و المطاوعة كل ٦ شهور
• يجب مراقبة خُمائر الكبد بانتظام عند المرضى المعالجين بالكولشسين وبحال ارتفعت أكثر من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي يجب تخفيض جرعة الكولشسين واستقصاء السبب بشكل أوسع
• خطر السمية عالي بشدة عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية لذلك فإن علامات سمية الكولشسين مثل CPK يجب مراقبتها بحذر وحسبها تخفض جرعة الكولشسين
• سمية الكولشسين هو اختلاط خطير ويجب أن يكون متوقعاً وممنوعاً
• عند توقع الهجمة يجب دوماً التفكير بالأسباب الأخرى المحتملة و يجب متابعة الكولشسين واستخدام NSAIDS خلال الهجمات
• يجب عدم إيقاف الكولشسين خلال الحمل أو الإرضاع
• عموماً الرجال ليسوا بحاجة لإيقاف الكولشسين قبل الإلقاح وفي حالات نادرة من انعدام النطاف أو قتلها والتي أثبت أن لها علاقة بالكولشسين فتخفض الجرعة الحالية وقد نكون بحاجة إلى إيقافها
• قد يحتاج التهاب المفاصل المزمن عند مرضى FMF إلى أدوية إضافية مثل الأدوية المعدلة للرثية DMARDS أو حقن ستيروئيد بالمفصل أو أدوية كيميائية
• تؤدي الستيروئيدات السكرية في الألم العضلي الحموي المديد لزوال الأعراض وإن الـ NSAIDS مقترحة لعلاج ألم الساق الجهدية
• إذا كان المريض مستقر دون هجمات أكثر من ٥ سنوات ودون ارتفاع تفاعلات الطور الحاد APR فإن تخفيض الجرعة ممكن بعد إجراء استشارة للخبير الأخصائي ومع متابعة المراقبة

الجدول رقم (٥) توصيات الـ **EULAR** لعلاج ومتابعة مرضى الـ **FMF**

١٢. الدراسة العملية :

أهداف الدراسة :

معرفة أكثر طفرات الـ FMF تواتراً والبحث عن وجود علاقة بين النمط الجيني والطفرات من جهة والنمط السريري الظاهري من جهة أخرى لمرضى FMF المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي في دمشق .

المواد والطرائق :

تصميم الدراسة : دراسة وصفية مقطعية مستعرضة .

مكان وزمان الدراسة : مشفى الأطفال الجامعي بدمشق منذ عام ٢٠١٠م وحتى عام ٢٠١٨م

المجتمع المستهدف : أضيابير الأطفال المقبولين بالشعبة العامة لمشفى الأطفال والمراجعين للعيادة الغرائية والمشخص لهم FMF.

معايير الإدراج :

١- الأطفال المشخصين FMF حسب معايير تل هاشومير للتشخيص .

٢- الأطفال الذين تم الحصول على نتيجة تحليل الطفرة المجرى لهم .

معايير الاستبعاد :

١- الأطفال الذين كان لديهم مرض آخر يفسر الأعراض ولم يستوفوا معايير تل هاشومير للتشخيص .

٢- الأطفال الذين لم يلتزموا بالعلاج بالكولشسين .

٣- الأطفال الذين لم يتم إجراء تحليل الطفرة لديهم أو تعذر الحصول على نتيجته .

الطرائق :

أجريت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق وذلك بمراجعة أضيابير المرضى المشخص لهم FMF وتم اختيار العينة التي تحقق معايير القبول بالدراسة حيث كان عددهم ٨٠ مريض وتم تسجيل نتيجة تحليل الطفرات (المتوافر لدينا والذي يتضمن ١٢ طفرة) لدى أولئك المرضى والذي يجرى على عينة من الدم المحيطي بتقنية الـ PCR كما تم تسجيل التظاهرات والعلامات السريرية البدئية التي راجعوا بها المشفى وعمر بدء الأعراض وتواتر النوب لديهم والقصة العائلية لهذا المرض إن وجدت مع تسجيل الاستجابة السريرية للعلاج بالكولشسين كأحد معايير تل هاشومير للتشخيص ولقد قمنا بتحديد مقياس شدة المرض لكل الحالات وذلك بالاعتماد على مقياس Pras et

al المعدل عند الأطفال الوارد في الجدول رقم (٦) ،وأجريت الدراسة الإحصائية المناسبة لتحديد أكثر الطفرات تواتراً وتحديد المعطيات الديمغرافية وتواتر التظاهرات السريرية لكل المرضى بشكل عام ودراسة الارتباط بين النمط الجيني والنمط السريري الظاهري حيث تمت بداية دراسة التظاهرات السريرية الأقل تواتراً بالأنماط الجينية مثل الضخامات الكبدية والطحالية والعقدية والطفح الشبيه بالحمرة والقلاعات الفموية والصداع وانصباب التامور والبيبة الدموية وكذلك الأمراض المرافقة للـ FMF كالذئبة والزلاقي وفرغرية هينوخ شونلاين والداء النشواني كما تم تقسيم الحالات في هذه الدراسة إلى ثلاث مجموعات حسب النمط الجيني وهي مجموعة الـ Homozygous ومجموعة الـ Heterozygous ومجموعة الـ compound Heterozygous وتم اختيار الطفرات التي بلغ عدد أفرادها ثلاثة فأكثر ضمن كل مجموعة وتم دراسة ارتباطها بالتظاهرات السريرية الرئيسية (الحمى ،الألم البطني ،الألم الصدري ، الألم العضلي ، الألم المفصلي والتهاب المفاصل) ومعطيات أخرى تتضمن عمر البدء وتواتر النوب والقصة العائلية ومقياس شدة المرض وبالنسبة لقمة بتقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات الأولى هي مجموعة الـ Homozygous M694V والثانية هي مجموعة الـ Heterozygous M694V متضمنة الـ Compound والثالثة تتضمن باقي الطفرات بما فيها الطفرات السلبية وتمت المقارنة بين هذه المجموعات الثلاث من حيث التظاهرات السريرية الرئيسية بالإضافة إلى عمر البدء وتواتر النوب ومقياس الشدة والقصة العائلية .

Severity score by Pras et al. modified for children.

Parameter	Features	Score
Age of onset (years)	11–20	2
	6–10	3
	<6	4
Number of attacks per month	<1	1
	1–2	2
	>2	3
Arthritis	Acute	2
	Protracted	3
Erysipelas-like erythema		2
Amyloidosis		3
Dose of colchicine	Less than appropriate* dose	0
	Appropriate dose	1
	More than appropriate dose	2

Adapted from Pras et al. The severity score is the sum of the score of each parameter. A score of 3–5 is accepted as mild, 6–9 is moderate and >9 is severe disease.

* Starting colchicine doses for children with familial Mediterranean fever. <5 years 0.5 mg/day; 5–10 years 1.0 mg/day; >10 years 1.5 mg/day.

الجدول رقم (٦) مقياس شدة المرض لـ Pras et al المعدل عند الأطفال

الدراسة الإحصائية : عولجت البيانات باستخدام برنامج SPSS بإصداره العشرين وتم استخدام معامل الارتباط كاي مربع لدراسة العلاقة بين النمط الجيني والتظاهرات السريرية كما تم استخدام اختبار T لمقارنة متوسطات متغيرات الدراسة .

محددات الدراسة :

كان حجم العينة قليل نسبياً مما يقتضي إجراء دراسات أوسع لزيادة القيمة الإحصائية للنتائج وكان السبب في ذلك قلة المتابعة من قبل المرضى للعيادة الغرائية بعد التخرج من المشفى لتسجيل نتيجة الطفرة وصعوبة التواصل معهم لمعرفة هذه النتائج بالإضافة لعدم التزام الكثيرين بإجراء هذا التحليل بسبب سوء الأوضاع المادية وعدم توافر هذا التحليل في مشفانا إلا لفترة محدودة وأيضاً عدم التزام الأهل بالعلاج بالكولشيسين لقلة الوعي لديهم .

النتائج:

المعطيات الديمغرافية لأطفال الدراسة بشكل إجمالي:

بلغ عدد الحالات المدرجة في الدراسة ٨٠ حالة ، ٣٨ حالة (٤٧.٥%) إناث و ٤٢ حالة (٥٢.٥%) ذكور، نسبة الذكور / إناث (١.١:١)، مع متوسط سن بدء الأعراض 2.8 ± 0.54 سنة (نسبة المرضى > ٥ سنوات ٤٠% و بين ٥-١٠ سنوات ٥٥% و < ١٠ سنوات ٥%) ، و كانت نسبة القصة العائلية الإيجابية للـ FMF عند المرضى ٤٠% (٣٢ حالة) . و بالنسبة لشدة المرض توزع المرضى إلى ٥٣.٨% نمط متوسط و ٢٣.٨% نمط شديد ، كما هو موضح بالجدول رقم (٧).

جدول رقم (٧) المعطيات الديمغرافية لأطفال الدراسة بشكل إجمالي

النسبة %	عدد المرضى N=٨٠	التظاهرات
٥٢,٥٠	٤٢	الذكور
٤٧,٥٠	٣٨	الإناث
٤٠	٣٢	القصة العائلية الإيجابية
٢,٨٩٩ ± ٥,٥٤١		متوسط عمر البدء
٤٠	٣٢	>٥ سنوات
٥٥	٤٤	١٠-٥ سنوات
٥	٤	<١٠ سنوات
١٢,٥٠	١٠	خفيف
٥٣,٨٠	٤٣	متوسط
٢٣,٨٠	٢٧	شديد

التظاهرات السريرية عند مرضى حمى البحر المتوسط:

يظهر الجدول رقم (٨) والمخطط (١) في الملحق، الأعراض و العلامات السريرية عند القبول لكل المرضى بشكل عام حيث كانت أكثر التظاهرات تواتراً هي الألم البطني تتلوه الحمى ثم الألم المفصلي بالنسب التالية ٩٣,٨% (٧٥ مريض) و ٩٢,٥% (٧٤ مريض) و ٥٧,٥% (٤٦ مريض) على الترتيب يتلوها التهاب المفاصل ثم الألم الصدري فالألم العضلي فالصداع بالنسب التالية ٣١,٣% و ٢٦,٣% و ١٣,٨% و ١١,٣% بالترتيب ، أما بالنسبة للضخامات الحشوية فكانت الضخامة الطحالية وضخامات العقد المحيطية هي الأشيع بنسبة ٧,٥% لكل منها ولم يتم تسجيل الضخامة الكبدية إلا في حالتين أي بنسبة ٢,٥% , كما سجل حدوث القلاعات الفموية عند خمسة مرضى أي بنسبة ٦,٢٥% وشوهد الطفح الشبيه بالحمرة في ثلاث حالات أي بنسبة ٣,٧٥% ولوحظ انصباب التامور في حالتين فقط أي بنسبة ٢,٥% وكذلك الأمر بالنسبة للبييلة الدموية وكان الداء النشواني قد سجل في حالتين أيضاً وكان في كليهما من النمط الأول بنسبة ٢,٥%.

جدول رقم (٨) التظاهرات السريرية عند مرضى حمى البحر المتوسط

الأعراض والعلامات	عدد المرضى N=٨٠	النسبة %
الألم البطني	٧٥	٩٣,٨٠
الحمى	٧٤	٩٢,٥٠
الألم المفصلي	٤٦	٥٧,٥٠
التهاب المفاصل	٢٥	٣١,٣٠
الألم الصدري	٢١	٢٦,٣٠
الألم العضلي	١١	١٣,٨٠
الصداع	٩	١١,٣٠
الضخامة الطحالية	٦	٧,٥٠
الضخامات العقدية المحيطية	٦	٧,٥٠
القلاعات الفموية	٥	٦,٢٥
الطفح الشبيه بالحمرة	٣	٣,٧٥
انصباب التامور	٢	٢,٥٠
البييلة الدموية	٢	٢,٥٠
الضخامة الكبدية	٢	٢,٥٠
النشواني النمط الأول	٢	٢,٥٠

الأنماط الجينية والطفرات :

يظهر الجدول رقم (٩) والمخطط (٢) في الملحق الأنماط الجينية للمرضى حيث بلغ عدد المرضى من النمط **Homozygous** (٢٨ مريض) أي بنسبة ٣٥% وهو النمط الأكثر شيوعاً يليه النمط **Heterozygous** (٢٤ مريض) بنسبة ٣٠% ثم النمط **Compound Heterozygous** (١٩ مريض) بنسبة ٢٣.٧٥% في حين كانت نسبة الطفرات السلبية ١١.٢٥% (٩ مرضى).

الجدول رقم (٩) الأنماط الجينية

النسبة %	عدد المرضى	نمط الطفرة
٣٥	٢٨	Homozygous
٣٠	٢٤	Heterozygous
٢٣,٧٥	١٩	Compound Heterozygous
١١,٢٥	٩	Negative
١٠٠	٨٠	Total

ويظهر الجدول رقم (١٠) والمخطط (٣) في الملحق نسب الطفرات بحسب عدد الأليلات الواردة في الحالات حيث كانت أشيع ثلاث طفرات هي **M694V** (٥٥ أليل) بنسبة ٤٧.٤١% تليها الطفرة **V726A** (٢٣ أليل) بنسبة ١٩,٨٣% ثم الطفرة **E148Q** (١٧ أليل) بنسبة ١٤.٦٦% تليها الطفرات **(G\A) M680I** و **K695R** و **F479L** بنسبة ٣.٤٥% لكل منها .

النسبة %	عدد الأليلات	الطفرة
٤٧,٤١	٥٥	M694V
١٩,٨٣	٢٣	V726A
١٤,٦٦	١٧	E148Q
٣,٤٥	٤	M680I (G\A)
٣,٤٥	٤	K695R
٣,٤٥	٤	F479L
٢,٥٩	٣	P369S
١,٧٢	٢	M680I (G\C)
١,٧٢	٢	A744S
٠,٨٦	١	R761H
٠,٨٦	١	M694I
٠	٠	I692del
١٠٠	١١٦	Total

الجدول رقم (١٠) نسبة الطفرات حسب عدد الأليلات

الارتباط بين النمط الجيني والنمط السريري الظاهري عند مرضى الـ FMF:

يظهر الجدول رقم (١١) الأمراض المرافقة للـ FMF ومدى ارتباطها بالنمط الجيني والطفرات حيث سجل الداء النشواني في حالتين كليهما من النمط **Homo V726A** مع ارتباط ذو قيمة إحصائية **P Value > ٠.٠٥**.

كما وجد الداء الزلاقي في حالتين كليهما من النمط **M694V\E148Q** مع ارتباط ذو قيمة إحصائية **P Value > ٠.٠٥**.

وتم تسجيل فرغرية هينوخ شونلاين في حالتين أيضاً كليهما من النمط **Hetero V726A** مع ارتباط ذو قيمة إحصائية **P Value > ٠.٠٥**،

أما بالنسبة للذئبة فقد وجدت في حالتين مرافقة للـ FMF إحداها من النمط **Homo M694V** والأخرى من النمط **Hetero V726A** دون ارتباط ذو قيمة إحصائية مع أي منهما .

الجدول رقم (١١) ارتباط الأمراض المرافقة للـ FMF بالنمط الجيني

الأمراض المرافقة	عدد المرضى	النسبة	الطفرات	العدد	P value
النشواني	٢	٢,٥	Homo V726A	٢	<u>٠,٠٠٠١</u>
الزلاقي	٢	٢,٥	M694V\E148Q	٢	<u>٠,٠٠٠١</u>
فرغرية هينوخ شونلاين	٢	٢,٥	Hetero V726A	٢	<u>٠,٠٠٣</u>
الذئبة	٢	٢,٥	Homo M694V	١	٠,٣٧
			Hetero V726A	١	٠,٠٥٩

ويظهر الجدول رقم (١٢) التظاهرات السريرية الأقل تواتراً ومدى ارتباطها بالنمط الجيني حيث سجل انصباب التامور في حالتين كليهما من النمط **Homo M694V** مع ارتباط ذو قيمة إحصائية **P Value > ٠.٠٥**، كما لوحظ وجود الطفح الشبيه بالحمرة في ثلاث حالات جميعها من النمط **Homo M694V** مع ارتباط ذو قيمة إحصائية **P Value > ٠.٠٥**، كما كانت الضخامة الطحالية موجودة في ستة حالات أربعة منها من النمط **Homo M694V** مع ارتباط ذو قيمة إحصائية **P Value > ٠.٠٥**، في حين لوحظت ضخامات العقد المحيطية في ستة حالات أربعة منها كانت سلبية الطفرات مع ارتباط ذو قيمة إحصائية **P Value > ٠.٠٥**، ولم نجد أي ارتباط ذو قيمة إحصائية للذئبة الدموية والصداع والقلاعات الفموية والضحامة الكبدية مع الأنماط الجينية المرافقة لكل منها .

الجدول رقم (١٢) ارتباط التظاهرات السريرية الأقل تواتراً مع النمط الجيني

التظاهرات السريرية	عدد المرضى	النسبة	الطفرات	العدد	P value
انصباب التامور	٢	٢,٥	Homo M694V	٢	٠,٠١
الطفح الشبيه بالحمرة	٣	٣,٧٥	Homo M694V	٣	٠,٠٠٠١
الضخامة الطحالية	٦	٧,٥	Homo M694V	٤	٠,٠١
			Hetero M694V	١	٠,٤٧
			M694V\V726A	١	٠,٧٤
الضخامات العقدية	٦	٧,٥	Homo M694V	١	٠,٦٧
			Hetero M694V	١	٠,٤٧
			سلبية	٤	٠,٠٠٠١
البيلة الدموية	٢	٢,٥	Hetero V726A	١	٠,٧٤
			V726A\E148Q	١	٠,٠٦٤
الصداع	٩	١١,٣	سلبية	٣	٠,٢٦
			Homo M694V	٢	٠,٩
			Hetero K695R	١	٠,٧٩
			Hetero M694V	٢	٠,٧٩
			M694V\V726A	١	٠,٢٦
			سلبية	١	٠,٣٧
القلاعات الفموية	٥	٦,٢٥	Homo M694V	١	٠,٢٧
			Homo K695R	١	٠,١٢
			M694V\V726A	١	٠,٤٣
			E148Q\A744S	١	٠,٨١

في الجدول رقم (١٣) قسمنا الحالات إلى ثلاث مجموعات الأولى تشمل الأفراد ذوي النمط الجيني

Homo M694V والثانية تشمل النمط الجيني **Hetero M694V** متضمنة الـ **Compound**

والمجموعة الثالثة وتشمل باقي الطفرات بما فيها الطفرات السلبية حيث تمت المقارنة بين هذه المجموعات الثلاث من حيث التظاهرات السريرية الرئيسية حيث كان الألم البطني موجوداً في كل حالات المجموعتين الأولى والثانية مع فارق إحصائي بين المجموعتين الأولى مقارنة بالثالثة مع

value p > ٠.٠٥ ، وبين الثانية مقارنة بالثالثة مع **p value > ٠.٠٥** ، دون وجود فارق

إحصائي بين المجموعتين الأولى والثانية ، أما فيما يخص الحمى فقد شوهدت في كل حالات

المجموعة الثانية وغائبة في حالة واحدة من المجموعة الأولى ، ولم يكن هناك فارق ذو قيمة

إحصائية بين المجموعة الأولى وباقي المجموعات ، في حين كان هناك فارق ذو قيمة إحصائية بين

المجموعة الثانية والثالثة مع **p value > ٠.٠٥** ، أما بالنسبة للألم المفصلي فقد تم تسجيله في

٨٤.٢% في المجموعة الأولى مع وجود فارق إحصائي مقارنة وباقي المجموعتين مع **p value**

> ٠.٠٥ ، في حين كانت نسبة التهاب المفاصل ٦٣.٢% و ١١.٨% و ٢٥% بالمجموعات الثلاثة

على الترتيب حيث كان هناك فارق ذو قيمة إحصائية للمجموعة الأولى مقارنة بالثانية مع $p > 0.05$ ، وكان متوسط مقياس الشدة في المجموعات الثلاث هو $1,454 \pm 9,284$ و $1,185 \pm 8,776$ و $1,848 \pm 6,922$ على الترتيب حيث لم نجد فارق إحصائي بين المجموعتين الأولى والثانية من حيث مقياس الشدة ، بينما وجد فارق ذو قيمة إحصائية بين كل منهما مقارنة بالمجموعة الثالثة مع $p > 0.05$. ولم نجد أي فارق ذو قيمة إحصائية بين المجموعات الثلاثة نسبة للألم الصدري أو الألم العضلي أو سن البدء أو القصة العائلية الإيجابية أو تواتر النوب.

جدول رقم (١٣) المقارنة بين المجموعات الثلاثة

التظاهرات	المجموعة ١		المجموعة ٢		المجموعة ٣		p ٢/١	p ٣/١	p ٣/٢
	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد			
الألم البطني	غائب	١٩	١٠٠	١٧	١٠٠	٥	<u>٠,٠٠١</u>	<u>٠,٠٠١</u>	<u>٠,٠٠١</u>
	موجود	٠	٠	٠	٠	٣٩			
الحمى	غائب	١	٥,٣	٠	٠	٥	٠,٠٥٤	٠,١٢٢	<u>٠,٠٠١</u>
	موجود	١٨	٩٤,٧	١٧	١٠٠	٣٩			
الألم الصدري	غائب	١٣	٦٨,٤	١٢	٧٠,٦	٣٤	٠,٧٨٥	٠,١٧٨	٠,٣١٦
	موجود	٦	٣١,٦	٥	٢٩,٤	١٠			
الألم العضلي	غائب	١٧	٨٩,٥	١٦	٩٤,١	٣٦	٠,٣٢٦	٠,١١٥	٠,٠٦٧
	موجود	٢	١٠,٥	١	٥,٩	٨			
الألم المفصلي	غائب	٣	١٥,٨	٨	٤٧,١	٢٣	<u>٠,٠٠١</u>	<u>٠,٠٠١</u>	٠,٩٢٣
	موجود	١٦	٨٤,٢	٩	٥٢,٩	٢١			
التهاب المفاصل	غائب	٧	٣٦,٨	١٥	٨٨,٢	٣٣	<u>٠,٠٠١</u>	٠,١٠٠	٠,٠٥٣
	موجود	١٢	٦٣,٢	٢	١١,٨	١١			
القصة العائلية		٨	٤٢,١	١٠	٥٨,٨	١٤	٠,٢٩٦	٠,٠٦٠	٠,٠٥٨
سن البدء		$2,887 \pm 5,315$		$2,781 \pm 4,117$		$2,860 \pm 6,159$		٠,٨٠٧	٠,٧٢٣
مقياس الشدة		$1,454 \pm 9,284$		$1,185 \pm 8,776$		$1,848 \pm 6,922$		٠,٢٤٣	٠,٠٣٢
تواتر النوب		$2,127 \pm 2,936$		$2,570 \pm 2,703$		$2,592 \pm 2,822$		٠,٤٩٧	٠,٥١٨

يبين الجدول رقم (١٤) أشيع الطفرات (عدد أفرادها ≤ 3) ضمن مجموعة الـ **Homozygous** وهي طفرة الـ **M694V** وطفرة الـ **V726A** حيث تمت دراستها من حيث التظاهرات السريرية الرئيسية ، وكما يظهر في الجدول فقد كانت نسبة الألم المفصلي والتهاب المفاصل في الطفرة **M694V** هي ٨٤.٢% و ٦٣.٢% على الترتيب مع وجود فارق إحصائي مقارنة بباقي الطفرات

مع $p \text{ value} > 0.05$ ، وكان متوسط مقياس الشدة في هذه الطفرة $9,684 \pm 1,454$ مع وجود فارق إحصائي مقارنة بباقي الطفرات مع $p \text{ value} > 0.05$ ، في حين لم يكن هناك فروق إحصائية بين هذه الطفرة وبقية الطفرات من حيث الألم البطني أو الحمى أو الألم الصدري أو الألم العضلي أو تواتر النوب أو عمر البدء . أما بالنسبة للطفرة **V726A** ضمن هذه المجموعة فلم يكن هناك أي فارق إحصائي بينها وبين باقي الطفرات من حيث التظاهرات السريرية الرئيسية أو عمر البدء أو مقياس الشدة أو تواتر النوب .

Homozygous				التظاهرات	
V726A N=٣		M694V N=١٩			
النسبة%	العدد	النسبة%	العدد		
١٠٠	٣	١٠٠	١٩	موجود	الألم البطني
٠	٠	٠	٠	غائب	
٠,٦٤٩		٠,١٩٧		P value	
٦٦,٧	٢	٩٤,٧	١٨	موجود	الحمى
٣٣,٣	١	٥,٣	١	غائب	
٠,٠٨٣		٠,٦٧٢		P value	
٦٦,٧	٢	٣١,٦	٦	موجود	الألم الصدري
٣٣,٣	١	٦٨,٤	١٣	غائب	
٠,١٠٥		٠,٥٤٥		P value	
٦٦,٧	٢	١٠,٥	٢	موجود	الألم العضلي
٣٣,٣	١	٨٩,٥	١٧	غائب	
٠,٣١٥		٠,٦٤٠		P value	
٣٣,٣	١	٨٤,٢	١٦	موجود	الألم المفصلي
٦٦,٧	٢	١٥,٨	٣	غائب	
٠,٣٨٨		٠,٠٠٧		P value	
٠	٠	٦٣,٢	١٢	موجود	التهاب المفاصل
١٠٠	٣	٣٦,٨	٧	غائب	
٠,٢٣٤		٠,٠٠١		P value	
± ٦,٠٠٠ ٣,٤٦٤		٢,٨٢٦ ± ٢,٩٣٩		المتوسط	تواتر النوب
٠,٤٨٠		٠,٧٠٤		P value	
٢,٠٥٥± ٨,٣٣٣		١,٤٥٤ ± ٩,٦٨٤		المتوسط	مقياس الشدة
٠,١٥٢		٠,٠٣١		P value	
٣,٠٥٥± ٦,٦٦٦		٢,٨٨٧ ± ٥,٣١٥		المتوسط	عمر البدء
٠,٧٩٧		٠,٨١٨		P value	

جدول رقم (١٤) الارتباط بين النمط الجيني والنمط السريري لأشيع طفرات مجموعة الـ Homozygous

ويوضح الجدول رقم (١٥) أشيع الطفرات (عدد أفرادها ≤ 3) ضمن مجموعة الـ **Heterozygous** وهي طفرة الـ **M694V** و **V726A** و **E148Q** حيث يوضح الجدول عدم وجود أي فرق إحصائي بين أشيع طفرات هذه المجموعة وبين باقي الطفرات من حيث التظاهرات السريرية الرئيسية أو عمر البدء أو تواتر النوب أو مقياس الشدة .

جدول رقم (١٥) الارتباط بين النمط الجيني والنمط السريري لأشيع طفرات مجموعة الـ **Heterozygous**

Heterozygous						التظاهرات	
E148Q N=٦		V726A N=٥		M694V N=٧			
النسبة %	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد		
١٠٠	٦	٨٠	٤	١٠٠	٧	موجود	لألم البطني
٠	٠	٢٠	١	٠	٠	غائب	
٠,٥١١		٠,٥٩٦		٠,٤٧٥		P value	
٨٣,٣	٥	١٠٠	٥	١٠٠	٧	موجود	الحمى
١٦,٧	١	٠	٠	٠	٠	غائب	
٠,٣٧٥		٠,٥٥٩		٠,٤٣٠		P value	
١٦,٧	١	٢٠	١	٠	٠	موجود	الألم الصدري
٨٣,٣	٥	٨٠	٤	١٠٠	٧	غائب	
٠,٥٧٩		٠,٩٥٤		٠,٠٩٨		P value	
١		٠	٠	١٤,١	١	موجود	الألم العضلي
٨٣,٣	٥	١٠٠	٥	٥٨,٧	٦	غائب	
٠,٨٢٩		٠,٤١٣		٠,٩٦٦		P value	
٦٦,٧	٤	١٠٠	٥	٥٧,١	٤	موجود	الألم المفصلي
٣٣,٣	٢	٠	٠	٤٢,٩	٣	غائب	
٠,٦٣٧		٠,٠٧٨		٠,٩٨٤		P value	
١٦,٧	١	٨٠	٤	١٤,٣	١	موجود	التهاب المفاصل
٨٣,٣	٥	٢٠	١	٨٥,٧	٦	غائب	
٠,٤٢٣		٠,٠٥٣		٠,٣١١		P value	
٣,٧٦٣ ± ٥,١٦٦		٣,٦٣٣ ± ٥,٢٠٠		± ٤,٥٧١ ٢,٦٩٩		المتوسط	سن البدء
٠,٤٧٧		٠,٣٩٠		٠,٦٩٢		P value	
١,١٦٩ ± ٦,٨٣٣		٨,٦٠٠ ± ٢,٠٧٣		± ٨,٥٧٣ ٠,٩٧٥		المتوسط	مقياس الشدة
٠,١٠٢		٠,٦٤٤		٠,٠٥٨		P value	
٢,٩١٦ ± ٤,٤٧٦		٤,٠٨٦ ± ٢,٧٠٠		± ١,٨٨٥ ١,٣٠٠		المتوسط	تواتر النوب
٠,١٧٧		٠,٢٧٣		٠,١٤٨		P value	

وأخيراً يوضح الجدول رقم (١٦) أشيع الطفرات (عدد أفرادها ≥ 3) ضمن مجموعة Compound Heterozygous وهي M694V\E148Q و M694V\V726A و V726A\F479L حيث يوضح الجدول عدم وجود أي فارق إحصائي بين أشيع طفرات هذه المجموعة وبين باقي الطفرات من حيث التظاهرات السريرية الرئيسية أو عمر البدء أو تواتر النوب أو مقياس الشدة .

جدول رقم (١٦)

الارتباط بين النمط الجيني والنمط السريري لأشيع طفرات مجموعة ال-Compound Heterozygous

Compound Heterozygous						التظاهرات	
V726A\F479L N=٣		M694V\E148Q N=٣		M694V\V726A N=٧			
النسبة%	العدد	النسبة%	العدد	النسبة%	العدد		
١٠٠	٣	١٠٠	٣	١٠٠	٧	موجود	الألم البطني
٠	٠	٠	٠	٠	٠	غائب	
٠,٦٤٩		٠,٦٤٩		٠,٣٨٣		P value	
١٠٠	٣	١٠٠	٣	١٠٠	٧	موجود	الحمى
٠	٠	٠	٠	٠	٠	غائب	
٠,٦١٥		٠,٦١٥		٠,٣٣٦		P value	
٠	٠	٣٣,٣	١	٥٧,١	٤	موجود	الألم الصدري
١٠٠	٣	٦٦,٧	٢	٤٢,٩	٣	غائب	
٠,٢٩٢		٠,٧٧٦		٠,٠٦٨		P value	
٠	٠	٠	٠	٠	٠	موجود	الألم العضلي
١٠٠	٣	١٠٠	٣	١٠٠	٧	غائب	
٠,٤٨١		٠,٤٨١		٠,١٧٧		P value	
٦٦,٧	٢	٦٦,٧	٢	٤٢,٩	٣	موجود	الألم المفصلي
٣٣,٣	١	٣٣,٣	١	٥٧,١	٤	غائب	
٠,٧٤٣		٠,٧٤٣		٠,٦٠٨		P value	
٦٦,٧	٢	٣٣,٣	١	٠	٠	موجود	التهاب المفاصل
٣٣,٣	١	٦٦,٧	٢	١٠٠	٧	غائب	
٠,١٧٧		٠,٩٣٧		٠,١٢١		P value	
١,١٥٤ ± ٥,٣٣٣		٣,٥١١ ± ٥,٦٦٦		٢,٥١٦ ± ٣,٠٠٠		المتوسط	سن البدء
٠,٠٨٠		٠,٩٩٧		٠,٥٣٨		P value	
٢,٥١٦ ± ٧,٦٦٦		١,٥٢٧ ± ٧,٣٣٣		١,٢١٤ ± ٨,١٤٢		المتوسط	مقياس الشدة
٠,٦٠٨		٠,٤٦٩		٠,٠٦٦		P value	
٠,٥٧٧ ± ١,٣٣٣		٠,٥٧٧ ± ١,٦٦٦		٣,٦٤٢ ± ٣,٩٢٣		المتوسط	تواتر النوب
٠,١٦٤		٠,١٦٢		٠,٣٧٣		P value	

المناقشة :

كانت نسبة حدوث الـ FMF في هذه الدراسة متقاربة في كلا الجنسين مع رجحان خفيف للذكور ، حيث كان معدل الذكور إلى الإناث ١,١ وهذا يشابه إلى حد ما دراسة M. Jeske الألمانية (٣٦)، في حين كانت إصابة الذكور ضعف إصابة الإناث في الدراسة المصرية لـ Mohammad S (٣٥) ، أما في دراسة جرجور السورية (٢٩) كانت الإصابة متقاربة في كلا الجنسين مع رجحان خفيف للإناث . كانت القصة العائلية في هذه الدراسة إيجابية بنسبة ٤٠% (٣٢ مريض) ، وهذه النسبة أعلى من الدراسة الإيرانية لـ Morteza (٤٢) حيث كانت إيجابية بنسبة ٢٤,٨% وهذا قد يعود لشيوع زواج الأقارب في مجتمعنا .

كان عمر بدء الأعراض في دراستنا > ١٠ سنوات بنسبة ٩٥% مع شيوع المجال العمري من ٥ إلى ١٠ سنوات بنسبة ٥٥% وكان متوسط عمر البدء $٢,٨٩ \pm ٥,٥٤$ ، وهذا يشابه دراسة جرجور السورية (٢٩) حيث كانت نسبة عمر البدء > ١٠ سنوات ٨٥,٥% ومتوسط عمر البدء $٣,٦٤ \pm ٥,٥٩$ ، وكذلك دراسة M. Jeske الألمانية (٣٦) حيث كان عمر البدء فيها ٥ سنوات وسطياً ، في حين توافقت العديد من الدراسات بعمر بدء متأخر نسبياً < ١٠ سنوات كما في دراسة Morteza الإيرانية ودراسة Mattit H السورية ودراسة Gonca Keskindemirci التركية (٢٦-٤٢-٥٠). تراوحت شدة المرض في دراستنا من متوسط إلى شديد بنسبة ٧٧,٦% مع سيطرة الشدة المتوسطة بنسبة ٥٣,٨% في حين كانت الشدة الخفيفة للمرض فقط بنسبة ٢٢,٤% ، وهذا يشبه دراسة M. Jeske الألمانية (٣٦) إلى حد ما حيث كانت شدة المرض المتوسطة بنسبة ٤١% والشديدة ٣٢,٦% والخفيفة ٢٦,٤%.

أما بالنسبة للتظاهرات السريرية فقد كانت أكثرها تواتراً في هذه الدراسة هي الألم البطني تتلوه الحمى ثم الألم المفصلي بنسبة ٩٣,٨% و ٩٢,٥% و ٥٧,٥% على الترتيب ، وشيوع هذه الأعراض الثلاثة بترتيبها المذكور يتفق مع العديد من الدراسات كدراسة جرجور السورية و الدراسة الإيرانية لـ Morteza Jabbarpour Bonyadi ودراسة Nilgun Cekin التركية (٢٩-٤٢-٥١). كان الطفح الشبيه بالحمرة من التظاهرات القليلة الشيوع نسبياً في دراستنا بنسبة ٥% ، وهذه النسبة قريبة لمثيلاتها في الدراستين السورية لجرجور والألمانية (٣٦-٢٩) ، في حين كان هذا التظاهر الجلدي من الأعراض الشائعة في الدراسة التركية لـ Gonca Keskindemirci (٥٠).

كما لوحظ انصباب التامور لدى مريضين في دراستنا أي بنسبة ٢,٥% حيث كان من الأعراض النادرة ، في حين كانت نسبة حدوثه ٣,٦% في دراسة kees S (٥).

تم تسجيل الضخامة الطحالية في العديد من الدراسات بمعدل يتراوح من ١٠-٦٠% إما بسبب الحالة الالتهابية أو حدوث النشواني (٦) ، أما في دراستنا فقد كانت الضخامة الطحالية أشيع من الكبدية بنسبة حدوث ٧,٥% و ٢,٥% على الترتيب .

سجلت حالتين للداء النشواني أي بنسبة ٢,٥% حيث كانتا من النمط الأول ، وهذه النسبة أقل بكثير من مثيلاتها في الدراسة الإيرانية لـ Morteza (٤٢) ، ولربما كان السبب بانخفاض نسبة النشواني لدينا هو التشخيص المبكر للمرض و البدء الباكر بالعلاج بالكولشسين بالإضافة إلى

سيطرة الأعمار الصغيرة في دراستنا فالنشواني اختلاط يحتاج للوقت لحدوثه ويظهر بالأعمار الأكبر . ولدى دراستنا للأنماط الجينية وجدنا أن النمط الأشيع هو الـ Homozygous (٢٨ مريض) بنسبة ٣٥% يتلوه النمط الجيني الـ Heterozygous (٢٤ مريض) بنسبة ٣٠% ثم النمط الـ Compound Heterozygous بنسبة ٢٣,٧٥% ، وهذا لا يتفق مع الدراستين السورية لجرجورو والتركية لـ Cekin (٢٩-٥١) حيث كان النمط الأشيع هو الـ Heterozygous بنسبة ٤٤,٦% و ٦٠% على الترتيب والتي كان فيهما النمط Homozygous هو الأقل شيوعاً ، أما في الدراسة الألمانية (٣٦) كان النمط الأشيع هو متماثل اللواقح ٣٢,٣% يتلوه النمط المركب Heterozygous Compound بنسبة ٢٥,٢% ، وقد يكون السبب في شيوع النمط متماثل اللواقح لدينا هو شيوع زواج الأقارب .

أما بالنسبة للمرضى سلبى الطفرة فقد تم تسجيل ٩ حالات أي بنسبة ١١,٢٥% في هذه الدراسة ، وهي مماثلة لنسبتهم في الدراسة السورية لـ Matitti (٢٦) حيث كانت ١١% ، في حين كانت نسبتهم أعلى في العديد من الدراسات ٥٥% في دراسة Cekin التركية (٥١) ، و ٧٣,٩% في دراسة Morteza Bagheri الإيرانية (٥٢) ، وبنسبة ٢٨,٢% في دراسة جرجور السورية (٢٩) ، وقد يعود السبب لوجود هذه المجموعة من سلبى الطفرة لوجود طفرات نادرة أو غير معروفة بحسب تقنية التحليل المستخدمة لدينا ويمكننا التغلب على هذه المشكلة بمسح عدد أكبر من الطفرات باستخدام تقنيات أكثر تطوراً وأكثر شمولية .

وبدراسة تكرار الأليلات في هذه الدراسة كانت الطفرة الأشيع M694V بنسبة ٤٧,٤١% ، وهذا يماثل العديد من الدراسات كالدراسة السورية لـ Matitti بنسبة ٤٥,٨% (٢٦) ، ودراسة جرجور بنسبة ٣٦,٤% (٢٩) ، ودراسة Cekin التركية بنسبة ٤٨% (٥١) ، ودراسة Mohammad المصرية بنسبة ٣٥,٤% (٣٥) ، والألمانية بنسبة ٥٥,٢% (٣٦) ، في حين كانت أشيع طفرة في الدراسة اليابانية لـ Kishida,et al (٤٤) هي E148Q ولم تحدد أي طفرة من نمط M694V فيها . وكانت الطفرة الثانية من حيث الشيوع في دراستنا هي V726A بنسبة ١٩,٨٣% ، ما يماثل دراسة Matitti السورية بنسبة ١٣,٩% (٢٦) .

كانت الطفرات R761H و M694I نادرة في دراستنا بنسبة ٠,٨٦% ، وهذا يخالف العديد من الدراسات العالمية حيث كانت الطفرة M694I ثاني أشيع الطفرات كما في دراسة Mohammad المصرية ودراسة Morteza الإيرانية والدراسة اليابانية لـ Kishida,et al (٤٤-٤٢-٣٥) .

كان هدف دراستنا تحري الارتباط بين النمط السريري الظاهري والنمط الجيني وفي هذا المجال سجلنا حالتين فقط للداء النشواني أي بنسبة ٢,٥% وكان النمط الجيني نفسه بكلتا الحالتين Homo V726A مع $P \text{ value} > ٠,٠٥$ ، في حين أوضحت العديد من الدراسات الترافق القوي بين طفرة الـ M694V والنشواني خاصة النمط متماثل اللواقح كما في دراسة Mohammad S المصرية ودراسة Ben-Chetrit E (٤١-٣٥) ، وهذا مخالف للدراسة الإيرانية لـ Morteza (٤٢) حيث لم يلاحظ فيها ارتباط بين الـ M694V والنشواني بل كانت الأنماط الجينية الأكثر ترافقاً مع النشواني هي M680I و M694I و النمط المركب M694V\R761H.

وبالنسبة للداء الزلاقي المرافق لـ FMF فقد تبين وجود ارتباط ذو قيمة مع النمط المركب M694V\E148Q حيث كانت الحالتان المسجلتان لنفس الطفرة ، وهذا لا يتوافق مع الدراسة التركية لـ Sahin Y ودراسة Zarife Kuloğlu التركية (١٣-١٢) التي لم توضح وجود أي ارتباط بين المرضى .

كما شملت دراستنا حالات الذئبة المرافقة لـ FMF حيث سجلت حالتان لمرضى الذئبة والذين استوفوا معايير تل هاشومير لتشخيص الـ FMF إحدى الحالتين كانت الطفرة Homo M694V والثانية Hetero V726A دون وجود ارتباط ذو قيمة مع أي منهما ، بينما بينت دراسة Deniz التركية (١٦) التي أجريت على مرضى الذئبة أن ١٢,٢% منهم يحملون الطفرة من النمط المركب M694V\M680I دون أن يحقق أي من المرضى معايير الـ FMF.

كان لترافق فرغرية هينوخ شونلاين مع الـ FMF نصيباً في دراستنا حيث سجلت حالتان وكان لكليهما نفس النمط الجيني Hetero V726A مع $P \text{ value} > 0,05$ ، في حين كانت الطفرة بمعظم الحالات من النمط Homo M694V في الدراسة التركية لـ Aksu K (١١).

أما بالنسبة لانصباب التامور في دراستنا وجد ارتباط ذو قيمة إحصائية مع طفرة Homo M694V حيث سجلت حالتان لهما نفس النمط الجيني ، في حين كانت الطفرة الأكثر ترافقاً مع الانصباب التاموري في دراسة Salah المصرية (٤٥) هي من النمط المركب E148Q\V726A .

كذلك بالنسبة للطفح الشبيه بالحمرة فقد سجلت ثلاث حالات كلها من النمط Homo M694V مع $P \text{ value} > 0,05$ ، و هذا يتوافق مع دراسة Shinar Y,et al (٣٨) التي بينت زيادة تواتر الطفح الشبيه بالحمرة في هذا النمط الجيني، في حين أظهرت دراسة Fragouli زيادة تواتر الطفح الشبيه بالحمرة مع الطفرة M694I (٥٣).

من العلامات السريرية الملاحظة و الجديرة بالذكر هي الضخامة الطحالية حيث سجلت ست حالات (٧,٥%) أربعة منها من النمط Homo M694V مع ارتباط ذو قيمة إحصائية $P \text{ value} > 0,05$. و قد سجلت ست حالات تشمل الضخامات العقدية في دراستنا (٧,٥%) أربعة منها سلبية الطفرات مع ارتباط ذو قيمة إحصائية ، و قد يكون هناك ارتباط للضخامات العقدية مع طفرات لم يتم مسحها بالتقنية المتبعة لدينا .

لم يكن في هذه الدراسة لأي من البيلة الدموية أو الضخامة الكبدية أو الصداع أو القلاعات الفموية أي ارتباط مع الأنماط الجينية المرافقة .

ونظراً لكون الطفرة M694V أشيع طفرة في دراستنا فقد قمنا بتقسيم المرضى لثلاث مجموعات

لسهولة المقارنة بينها وهي المجموعة الأولى Homo M694V والمجموعة الثانية Hetero

M694V متضمنة الـ Compound و المجموعة الثالثة تشمل باقي الطفرات . حيث لوحظ أن

النمط Homo M694V أكثر ارتباطاً بالألم المفصلي و التهاب المفاصل مقارنة بالنمط Hetero

M694V و باقي الطفرات مع $P \text{ value} > 0,05$ ، و هذا ما يتفق مع العديد من الدراسات

كدراسة جرجور ودراسة Matitti السورية ودراسة Morteza الإيرانية (٢٦-٢٩-٤٢) .

تميز ترافق الطفرة M694V بنمطيهما المتماثل و المتخالف اللواقح مع مرض أكثر شدة مقارنة مع باقي الطفرات و دون وجود فارق إحصائي بين هذين النمطين من حيث شدة المرض ، في حين كانت العديد من الدراسات تدعم كون النمط Homo M694V يترافق مع مرض أكثر شدة من النمط متخالف اللواقح و من باقي الطفرات كدراسة جرجور السورية ودراسة M. Jeske الألمانية (٢٩-٣٦). و فيما يخص الألم البطني بدراستنا فقد لوحظ ازدياد تواتر حدوثه مع النمطين متماثل و متخالف اللواقح للـ M694V مقارنة بباقي الطفرات دون وجود فارق إحصائي بين هذين النمطين ، بينما غالب وجود الحمى مع النمط متخالف اللواقح M694V مقارنة بباقي الطفرات دون وجود فارق إحصائي بين النمطين المتماثل و المتخالف اللواقح لهذه الطفرة .

لم يلاحظ أي فروق ذات قيمة إحصائية بين النمط Homo M694V و باقي المجموعات من حيث الحمى و الألم الصدري و الألم العضلي و عمر البدء و القصة العائلية و تواتر النوب ، و هذا ما يشبه إلى حد ما دراسة Cekin التركية (٥١) و التي بينت عدم وجود فارق بين طفرة Homo M694V مقارنة بباقي المجموعات من حيث الحمى و الألم الصدري و لكنها تميزت بالتهاب المفاصل و الألم البطني مقارنة بباقي المجموعات ، في حين بينت كلا الدراستين Morteza الإيرانية و SALIH CO التركية (٤٢-٤٣) أن طفرة Homo M694V ترافقت مع تواتر أكبر للألم المفصلي و التهاب المفاصل ما يشبه دراستنا و لكنها بينت أيضا وجود ارتباط ذو قيمة إحصائية بين هذ الطفرة و الحمى على عكس دراستنا و قد يفسر ذلك كون أن الحمى عرض شائع و أساسي عند معظم المرضى في دراستنا . و بالنسبة لعمر بدء المرض فقد بينت العديد من الدراسات بخلاف دراستنا ترافق النمط Homo M694V مع عمر بدء أبكر من باقي الطفرات كدراسة M. Jeske الألمانية ودراسة جرجور السورية (٢٩-٣٦)، في حين كان عمر البدء متأخراً في هذا النمط بدراسة Yalcinkaya F, et al التركية (٣١) ، و لم يكن هناك ارتباط بين النمط الجيني و عمر البدء في دراسة Albayrak F التركية (٣٢) و هذا ما يتفق مع دراستنا .

و قد تمت الإشارة في دراسة Atoyan S في أرمينيا (٥٤) إلى أن النمط Homo M694V يترافق مع تواتر نوب أعلى و لمدة أطول على خلاف دراستنا .

و في دراسة جرجور (٢٩) تبين عدم وجود فارق إحصائي بين المجموعات الثلاثة من حيث الألم البطني و الحمى و الألم الصدري و الألم العضلي و القصة العائلية بل كانت هناك فروق من حيث عمر البدء و التهاب المفاصل و شدة المرض . و أثناء دراستنا لأشيع الطفرات ضمن كل نمط جيني و التي كانت تتضمن ثلاث حالات أو أكثر كانت أشيع الطفرات في مجموعة الـ Homo هي M694V و التي تمت مناقشتها في ما سبق و V726A حيث لم يوجد بهذه الطفرة أي فروق إحصائية مع أي من الأعراض السريرية الرئيسة (الحمى ، الألم البطني ، الألم الصدري ، الألم العضلي) أو عمر البدء أو تواتر النوب أو مقياس الشدة مقارنة بباقي الطفرات .

و بالنسبة لمجموعة الـ Hetero كانت أشيع الطفرات هي M694V و V726A و E148Q ، حيث لم نجد أي ارتباط ذو قيمة إحصائية في أي منها مع الأعراض السريرية أو عمر البدء أو تواتر النوب أو مقياس الشدة مقارنة بباقي الطفرات . و في مجموعة الـ Compound كانت أشيع الطفرات هي M694V \ V726A و M694V \ E148Q و V726A \ F479L ، حيث لم نجد أي

ارتباط ذو قيمة إحصائية في أي منها مع الأعراض السريرية أو عمر البدء أو تواتر النوب أو مقياس الشدة مقارنة بباقي الطفرات . لقد بينت دراسة Morteza الإيرانية (٤٢) ترافق Homo V726A مع التهاب المفاصل على خلاف دراستنا ، في حين بينت دراسة SALIH CO التركية (٤٣) وجود ارتباط ذو قيمة إحصائية للطفرة Homo V726A مع الحمى و الألم البطني و التهاب في حين لم يكن للطفرة Hetero E148Q أي ارتباط ذو قيمة إحصائية مع أي من الأعراض السريرية الرئيسية في هذه الدراسة ، كما كان للطفرة M694V\ V726A ارتباط ذو قيمة إحصائية مع الألم البطني في هذه الدراسة أيضاً . و قد أوضحت دراسة Kilic التركية (٥٥) أن كل من الألم البطني و الألم الصدري و التهاب التامور و الألم المفصلي و التهاب المفاصل كان شائعاً في الطفرة E148Q عند المرضى الأتراك بخلاف دراستنا . و قد بينت دراسة Yalcinkaya F التركية (٣١) عدم وجود علاقة بين التظاهرات السريرية و الأنماط الجينية و كان هناك تفاوت بالأعراض السريرية بين المرضى الذين يحملون نفس الطفرة حتى ضمن العائلة نفسها و ذلك في دراسة Ergu" ven M التركية (٢٣) .

الخلاصة :

كانت أشيع طفرات هذه الدراسة هي M694V و V726A و E148Q ، وبينت هذه الدراسة وجود ارتباط بين الأنماط الجينية وبعض التظاهرات السريرية حيث أكدت ترافق الطفرة Homo M694V مع مرض أكثر شدة ومع الألم المفصلي و التهاب المفاصل و الطفح الشبيه بالحمرة و الضخامة الطحالية و انصباب التامور ، كما بينت زيادة تواتر الألم البطني في الطفرة M694V بنمطيتها المتماثل و المتخالف للواقع ، كما بينت ترافق النشواني مع الطفرة Homo V726A و فرغرية هينوخ شونلاين مع الطفرة Hetero V726A و الزلاقي مع الطفرة Compound Heterozygous M694V\E148Q في حين لم يكن لباقي الطفرات المدروسة ارتباط ذو قيمة إحصائية مع التظاهرات السريرية .

التوصيات :

- ١ . ضرورة توفير تحليل الطفرة للمرضى المشخص لهم FMF .
- ٢ . استخدام تقنيات لمسح الطفرات أكثر شمولية كالمسح المتسلسل التام لجين الـ MEFV لمعرفة الطفرات الأكثر شيوعاً وإمراضية .
- ٣ . علاج أكثر سرعة ومتابعة سريرية ومخبرية دورية للمرضى ذوي الطفرة Homo V726A وذلك لتجنب حدوث الداء النشواني لديهم .
- ٤ . البدء السريع بالعلاج الفعال بالكولشيسين للمرضى ذوي الطفرات Homo M694V نظراً لكونها تترافق مع سير مرض أشد من باقي الطفرات .
- ٥ . إجراء دراسات مستقبلية أوسع لتحري الأمراض المرافقة للـ FMF كالذئبة و الزلاقي و فرغرية هينوخ شونلاين .
- ٦ . إمكانية إضافة الطفرة متماثلة للواقع ضمن معايير التشخيص .

١٣ . المراجع:

- 1- Ross E Petty, Ronald M, et al . Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th Edition.
- 2- Ismail S, Merih B . Familial Mediterranean fever: An updated review. DOI: 10.5152/eurjrheum.2014.006.
- 3- Robert M. Kliegman , Joseph St, et al. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set, 20th Edition.
- 4- Eldad Ben-Chetrit. Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever. Literature review current through :Feb 2018.
- 5- kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF).QJM 1997; 90: 643-7.
- 6- Livneh A, et al.The changing face of familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 1996; 26: 612-27.
- 7- Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2594-604.
- 8- Aharoni D, Hiller N, Hadas-Halpern I. Familial Mediterranean fever: abdominal imaging findings in 139 patients and review of the literature. Abdom Imaging 2000; 25: 297-300.
- 9- Tweezer-Zaks N, et al. Familial Mediterranean fever and cryptogenic cirrhosis. Medicine(Baltimore) 2007; 86: 355-62.
- 10- Tunca M, et al . Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Rheumatol Int 2011; 31: 1263-74. -1.
- 11- Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2011; 31: 1263-74.

- 12- Zarife Kuloğlu, et al. Is there an association between familial Mediterranean fever and celiac disease?. Clin Rheumatol (2008) 27:1135–1139 DOI 10.1007/s10067-008-0879-z.
- 13- Sahin Y,et al. The frequency of the celiac disease among children with familial Mediterranean fever. Mod Rheumatol. 2017 Nov;27(6):1036-1039. doi: 10.1080/14397595.2016.1270497. pub 2017 Feb 21.
- 14- Baş F ,et al. Type 1 diabetes mellitus associated with autoimmune thyroid disease, celiac disease and familial Mediterranean fever: case report. Turk J Pediatr. 2009 Mar-Apr;51(2):183-6.
- 15- G. Yahaloma,et al . Familial Mediterranean fever (FMF) and multiple sclerosis: an association study in one of the world_s largest FMF cohorts. European Journal of Neurology 2011, 18: 1146–1150 doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03356.x.
- 16- R Deniz, et al. Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations and disease severity in systemic lupus erythematosus (SLE):implications for the role of the E148Q MEFV allele in inflammation. Lupus (2015) 24, 705–711.
- 17- Erer B, et al . MEFV gene variations in patients with systemic lupus erythematosus. Send to Mod Rheumatol. 2014 Jan;24(1):93-6. doi:.2013.854049.
- 18- Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. Autoimmun Rev 2012; 12: 31-37.
- 19- Pras M,et al. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. Scand J Rheumatol 1998; 27: 92-7.

- 20- Yalcinkaya F ,et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009;48:395–398 doi:10.1093.
- 21- Livneh A, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*1997; 40: 1879-85.
- 22- C. Kosan, et al. Relationship between genetic mutation variations and acute-phase reactants in the attack-free period of children diagnosed with familial mediterranean fever. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2013) 46: 904-908, <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20133178>.
- 23- Erguven M, et al. Relation between microalbuminuria and gene mutations in familial Mediterranean fever. *Turk Pediatr* 2008; 50: 326-330.
- 24- Tunca M, et al. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet* 1999; 353: 1415, doi: 10.1016/ S0140-6736(99)00990-3.
- 25- Koshy R, et al. pidemiology of familial Mediterranean fever through integrative analysis of whole genome and exome sequences from Middle East and North Africa. *Clin Genet*. 2018 Jan;93(1):92-102. doi:10.1111/cge.13070. Epub 2017 Sep 26.
- 26- Mattit H, et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet*. 2006 Nov-Dec;49(6):481-6. Epub 2006 Apr 3.
- 27- Ozen S. Changing concepts in familial Mediterranean fever: is it possible to have an autosomal- recessive disease with only one mutation? *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1575-7.

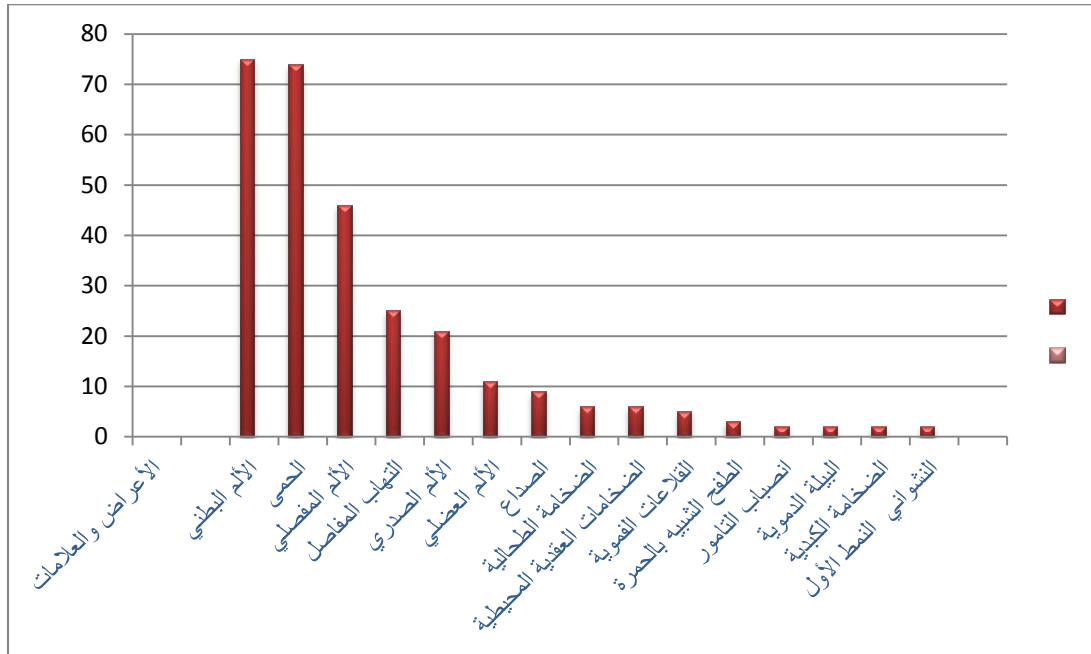
- 28- Alessandra Soriano , Raffaele Manna. Familial Mediterranean fever: New phenotypes. *Autoimmunity Reviews* 12 (2012) 31–37.
- 29- Rami A. Jarjour, et al. Familial Mediterranean fever in Syrian children: phenotype–genotype correlation. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-014-3116-x.
- 30- Farhad Salehzadeh, Afshin Fathi. Patient with FMF and Triple MEFV Gene Mutations. doi: 10.5455/medarh.2015.69.269-270.
- 31- Yalcinkaya F, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 67-72.
- 32- Albayrak F, et al. Genotype-phenotype correlation in patients with familial Mediterranean fever in EastAnatolia (Turkey). 2010 Jun;14(3):325-8. doi: 10.1089/gtmb.2009.0189.
- 33- Kutlay S, et al. Two sisters with familial Mediterranean fever: lack of correlation between genotype and phenotype. *Nephrol* 2006; 19: 104-107.
- 34- Yilmaz E, et al . Familial Mediterranean fever in children from the Aegean region of Turkey: gene mutation frequencies and phenotype-genotype correlation. *Turk J Med Sci*. 2015;45(6):1198-206.
- 35- Mohammad S , et al. Phenotype-genotype updates from familial Mediterranean fever database registry of Mansoura University Children' Hospital, Mansoura, Egypt. *Indian Journal of Human Genetics* January-March 2014 Volume 20 Issue 1.
- 36- M. Jeske ,et al . Genotype-Phenotype and Genotype-Origin Correlations in Children with Mediterranean Fever in Germany – an AID-Net Study. *Klin Padiatr* 2013; 225: 325–330.

- 37- Sebastiano Gangemi ,et al. Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in Familial Mediterranean Fever patients: A systematic review. Clin Genet. 2018 Jul;94(1):81-94. doi: 10.1111/cge.13223. Epub 2018 Mar 9.
- 38- Shinar Y ,et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 2000 Jul;27(7):1703-7.
- 39- Merav Lidar,et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patient. Autoimmunity Reviews 12 (2012) 72–76s.
- 40- Alpaslan Altunoğlu,et al. Phenotype 2 Familial Mediterranean Fever: Evaluation of 22 Case Series and Review of the Literature on Phenotype 2 FMF. DOI: 10.3109/0886022X.2012.745115.
- 41- Ben-Chetrit E . Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis-- phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. J Nephrol. 2003 May-Jun;16(3):431-4.
- 42- Morteza Jabbarpour Bonyadi , et al. FMF Genotype-phenotype correlation in Iranian Azeri Turks: Association between M694V/R761H mutation and amyloidosis. Iran J Basic MedSci 2015; 18:659-663.
- 43- SALIH CO, et al. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype–phenotype correlations in a Turkish population. Journal of Genetics, Vol. 94, No. 4, December 2015.
- 44- Kishida,et al. RESEARCH ARTICLE Open Access Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. Arthritis Research & Therapy 2014, 16:439.

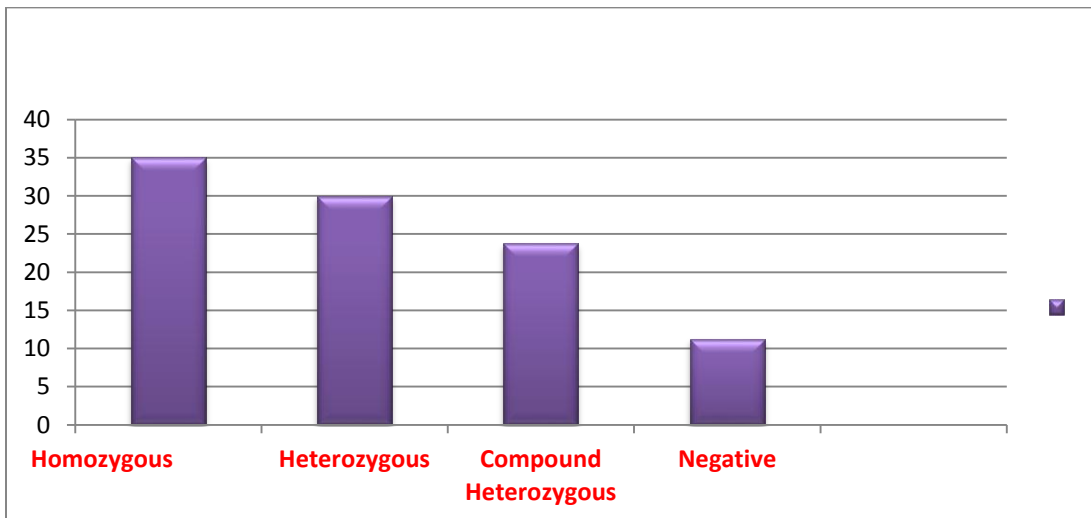
- 45- Salah,et al.MEFV gene mutations and cardiac phenotype in children with familial Mediterranean fever: a cohort study. *Pediatric Rheumatology* 2014, 12:5.
- 46- Debeljak M, et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: S19-23.
- 47- Migita K, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 337-343.
- 48- Ben Z,et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Mar 25;10:34. doi: 10.1186/s13023-015-0252-7.
- 49- Seza Ozen,et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208690.
- 50-Gonca Keskindemirci et al . Cochlear functions in children with familial Mediterranean fever: Any role of the severity of the disease? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 79 (2015) 1566–1570.
- 51- Nilgun Cekin, Murat Eser Akyurek, Ergun Pinarbasi, Filiz Ozen. MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever. *Gene* (2017), doi: 10.1016/j.gene.2017.05.013.
- 52- Morteza BAGHERI et al . Analysis of the Most Common Three MEFV Mutations in 630 Patients with Familial Mediterranean Fever in Iranian Azeri Turkish Population. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine* 2017; 12(3): 169-173.

- 53- Fragouli E, et al. Familial Mediterranean Fever in Crete: a genetic and structural biological approach in a population of 'intermediate risk'. Clin Genet 2008; 73: 152-159.
- 54- Atoyán S , et al. MEFV and SAA1 genotype associations with clinical features of familial Mediterranean fever and amyloidosis in Armenia. Clin Exp Rheumatol. 2016 Sep-Oct;34(6 Suppl 102):72-76. Epub 2016 Oct 25.
- 55- Kilic A, et al. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. Pediatr Rheumatol Online J 2015; 13: 59.

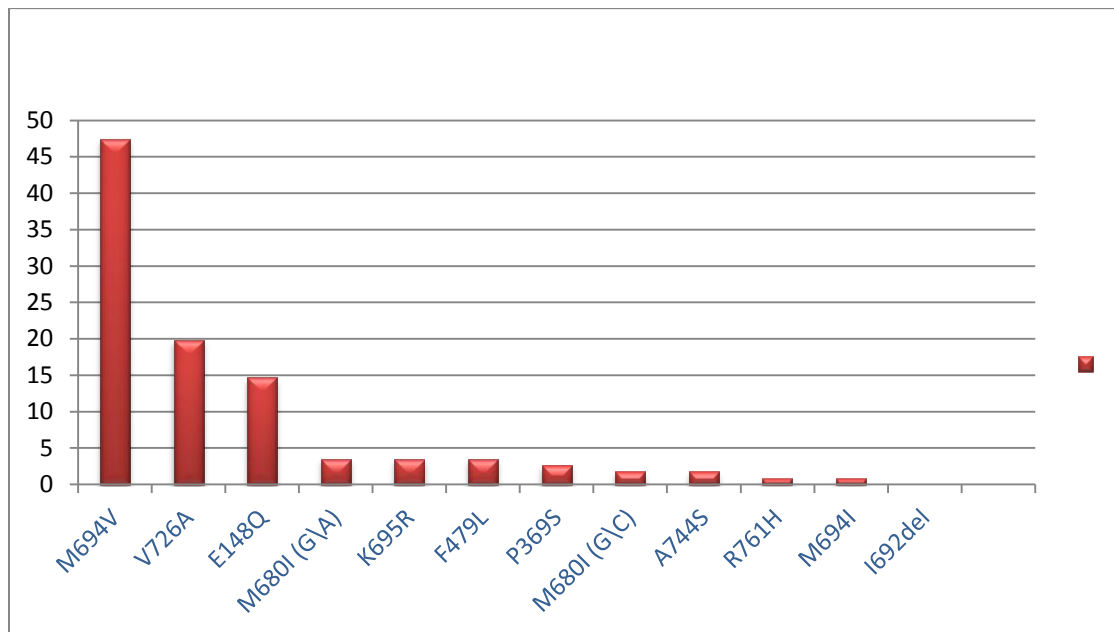
١٤. الملحق



المخطط (١) التظاهرات السريرية عند مرضى حمى البحر المتوسط



المخطط (٢) الأنماط الجينية



المخطط (٣) الطفرات حسب عدد الأليلات