مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية – سلسلة العلوم الطبية المجلد (19) العدد (6) 1997
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research –Medicine Series Vol. (19) No (6) 1997

# حمى البحر المتوسط العائلية
# (التهاب المصليات المعاود)
# دراسة سريرية لمجموعة من المصابين في محافظة اللاذقية

الدكتور محمد الخير*

قبل للنشر في 1997/8/5

## ❐ ملخص ❐

حمى البحر المتوسط أو التهاب المصليات المعاود مرض مجهول السبب وراثي ينتقل بشكل جسمي مقهور يتصف بنوعين من التظاهرات:

آ- نوب قصيرة الأمد من الترفع الحروري والتهاب البريتوان أو التهاب المفاصل أو التهاب الجنبة.

ب- تطور خفي للداء النشواني الجهازي من النوع AA وخاصة قبل عصر العلاج بالكولشيسين حيث كان حدوث هذا الاختلاط هو القاعدة في غالبية المرضى[1،7].

تهدف الدراسة إلى تحليل المظاهر السريرية والمخبرية لهذا المرض في المرضى الذين راجعوا مشفى الأسد الجامعي والعيادة الخاصة في الفترة بين 1988–1997 ومقارنة النتائج مع الإحصائيات العالمية وتحديد فعالية العلاج بالكولشيسين.

تمت الدراسة على /28/ مريضاً مهم /17/ ذكراً. تبين وجود قرابة بين الأبوين في 64% ولوحظ الترفع الحروري في 100% وألم البطن في 89% والتهاب الجنبة في 32% والإصابة المفصلية في 42% وارتفاع سرعة التثفل في جميع الحالات. بيلة بروتينية في 7% وبيلة دموية مجهرية في 10%.

عولج جميع المرضى بالكولشيسين مع نتائج جيدة أو مقبولة وهذه النتائج تماثل تلك المذكورة في دراسات أخرى منشورة في مجلات عالمية[1،5،6].

* مدرس في قسم الأمراض الباطنية – كلية الطب – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.

مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية - سلسلة العلوم الطبية المجلد (19) العدد (6) 1997
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research –Medicine Series Vol. (19) No (6) 1997

# FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER OR RECURRENT POLYSEROSITIS CLINICAL STUDY FOR SOM PATIENTS IN LATTAKIA

**Dr.MOUHAMAD AL-KHAYER***

**Accepted 5/8/1997**

## ❐ ABSTRACT ❐

*Familial Mediterranean fever or recurrent polyserositis is a hereditary disease (Autosomal Recessive) presents with episodes of serositis and fever. This study concentrates on the clinical and laboratory manifestations of this disease in a group of patients collected from Al-Assad University Hospital and the private clinic during the period from 1988-1997. /28/ patients were reviewed /17/ males. Patients were relatives in 64% . Fever noticed in 100% Abdominal pain in 89%, pleurisy in 32%, Arthralgia in 42%, Elevated ESR in 100% and microscopic hematuria in 10%. All patients were treated with colchicine with good results.*

*A comparison between our results and other studies and a revision of the medical literature about the role of colchicine treatment were performed.*

* Lecturer in Department of Internal – Medicine Faculty – Tishreen University – Lattakia - Syria

المقدمة:

تم وصف مرضى التهاب المصليات المعاود أو حمى البحر المتوسط لأول مرة عام 1945 وفي عام 1972 استعمل الكولشيسين لعلاجه. يكثر حدوث المرض عند اليهود والأرمن والعرب والأتراك. ينتقل المرض بشكل وراثي كصفة جسمية مقهورة[1،7]. ولم يتم تحديد موضع المورثة المسؤولة عن المرض[5].

تشريحياً مرضياً يلاحظ التهاب لا نوعي في المصليات مع فرط توعية وتوسع وعائي ورشاحة خلوية بالمعتدلات واللمفاويات ووحيدات النوى[1]. وعلى الرغم من أن الآلية المرضية لا تزال مجهولة إلا أن النظرية المناعية هي الأكثر قبولاً حيث يعتقد أن نقص مثبطة C5a في السوائل المفصلية وفي البريتوان هو السبب في حدوث النوب الالتهابية لأن وجودها يعدل النشاط الكيماوي لـC5a[2،5].

والنظرية الأخرى لتفسير المرض تفترض وجود اضطراب في استقلاب الكاتيكول أمينات واعتماداً على هذه النظرية تم اقتراح اختبارين لتشخيص المرض هما:

آ- تحريض النوب بتسريب الميتارامينول وريدياً.

ب- ارتفاع مستوى الدوبامين B هيدروكسيلاز في المرضى غير المعالجين[3،5].

ولا تزال هذه الاختبارات قيد الدراسة لمزيد من البحوث لتحديد أهميتها التشخيصية حيث أن التشخيص لا يزال سريرياً بالدرجة الأولى ويعتمد على نفي الأسباب الأخرى المؤدية لهذه التظاهرات وعلى تكرر النوب الألمية الحرارية[5].

تتجلى اللوحة السريرية بنوب من ترفع حروري يرافقها آلام بطنية -تقلد التهاب البريتوان الحاد- أو جنبوية أو مفصلية. تتكرر النوب بفواصل غير منتظمة من عدة أيام إلى عدة شهور. تبدأ الأعراض في العقدين الأول أو الثاني من العمر.

تستمر النوبة من 12-48 ساعة. مخبرياً تترافق النوب بارتفاع بروتينات الطور الحاد بما فيها البروتين النشواني A[2]. وقد تظهر الكريات الحمر أو البروتين في البول[1].

يتطور المرض إذا لم يعالج إلى الداء النشواني من النوع AA في 90% من الحالات[8] والذي تطور خلال عدة مراحل من البيلة البروتينية إلى الداء الكلوي وانتهاء بالقصور الكلوي المزمن[2،5] وإذا عولج المرضى بالكولشيسين تغيب النوب أو تتراجع شدتها في معظم الحالات. كما وأن الكولشيسين يمنع تطور المرض إلى الداء النشواني ذي الإنذار الشيء سواء غابت النوب أو استمرت[2،7].

الدراسة الإحصائية:

تمت الدراسة على /28/ مريضاً من مراجعي مشفى الأسد الجامعي والعيادة الخاصة. وجدت قرابة بين الأبوين في /18/ حال 64%. بدأت الأعراض في العقد الثاني في /22/ مريضاً 78% والباقي في العقد الثالث.

كان هناك /17/ ذكراً 60%. بالنسبة للمظاهر السريرية جميع المرضى حصل لديهم ترفع حروري بشكل نوبي 100% وتراوحت مدة النوبة بين 1-3 أيام. ترافقت النوبة مع ألم بطني حاد في /25/ حالة 89% أما الألم الجنبوي فلوحظ في /9/ حالات 32% والآلام المفصلية في /12/ حالة 42% والمفاصل المصابة هي الركبة ثم عنق القدم. أما الاندفاعات الجلدية وكانت تشبه التهاب النسيج الخلالي أو بشكل عقيدات وفرفريات منتشرة فحدثت في /4/ حالات 14% وكان الطحال مجسوساً أو متضخماً بالأمواج فوق الصوتية في /4/ حالات 14% ولوحظت البيلة الدموية المجهرية في /4/ حالات 14% والبيلة البروتينية في

حالتين 7% واعتبرت مؤشراً على بدء حدوث الداء النشواني وكانت سرعة التثفل مرتفعة في جميع الحالات وتراوحت بين 20-70 في الساعة الأولى وأجري عيار الفيبرينوجين في /19/ حالة وكان مرتفعاً في /16/ حالة 84% جميع الحالات عولجت بالكولشيسين بمقدار يتراوح بين 1-2 مع وكانت الاستجابة جيدة غياب النوب في /18/ حالة 64% ومقبولة (تباعد النوب في /10/ حالات 36%). ولم يلاحظ الداء النشواني في أي مريض من هذه المجموعة. وتحمل المرضى الدواء بشكل جيد دون محاذير جانبية تذكر. والنتائج ملخصها الجدول (1):

| مريض رقم | سن البدء | الجنس | قرابة بين الأبوين | حرارة | ألم بطني | ذات جنب | التهاب مفاصل | انصباب جلدي | ضخامة طحال | بيلة دموية | بيلة بروتينية | سرعة التثقل | عيار الفيبرينوجين | العلاج بالكورتيزون | الاستجابة | مدة النوبة |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 12 | | + | + | − | + | − | + | − | + | − | 45 | ↑ | + | غياب | 2 |
| 2 | 14 | | + | + | + | − | + | − | + | − | − | 50 | ↑ | + | غياب | 2 |
| 3 | 16 | | + | + | + | − | − | − | − | − | − | 37 | ↑ | + | غياب | 3-1 |
| 4 | 25 | | − | + | + | + | − | − | + | − | − | 60 | ↑ | + | غياب | 1 |
| 5 | 25 | | + | + | + | − | + | − | − | − | + | 50 | لم يعاير | + | تباعد نوب | 2 |
| 6 | 17 | | + | + | + | − | + | − | − | − | − | 56 | لم يعاير | + | تباعد نوب | 3 |
| 7 | 24 | | − | + | + | − | − | − | − | − | − | 58 | ↑ | + | غياب | 1 |
| 8 | 14 | | + | + | + | − | + | − | − | − | − | 48 | ↑ | + | غياب | 2 |
| 9 | 13 | | + | + | + | − | + | + | + | − | − | 45 | ↑ | + | غياب | 2 |
| 10 | 11 | | + | + | + | + | − | − | − | − | − | 40 | لم يعاير | + | تباعد | 2 |
| 11 | 12 | | − | + | + | − | + | − | − | − | − | 50 | ↑ | + | تباعد | 1 |
| 12 | 14 | | + | + | − | + | − | − | − | − | − | 56 | لم يعاير | + | غياب | 1 |
| 13 | 16 | | + | + | + | − | + | − | − | − | − | 56 | لم يعاير | + | غياب | 2 |
| 14 | 30 | | − | + | + | − | + | − | + | − | − | 40 | ↑ | + | غياب | 2 |
| 15 | 27 | | + | + | + | + | − | + | − | − | − | 50 | لم يعاير | + | تباعد | 2-1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 16 | 12 | | + | + | + | – | – | – | – | + | + | – | + | + | طبيعي | 40 | تباعد | + | 2-1 |
| 17 | 14 | | – | + | + | – | – | + | – | – | – | – | – | – | ↑ | 45 | تباعد | + | 2 |
| 18 | 15 | | + | + | + | – | – | – | – | – | – | – | – | – | ↑ | 50 | غياب | + | 2 |
| 19 | 12 | | + | + | + | + | – | – | – | – | – | – | – | – | لم يعاير | 40 | غياب | + | 1 |
| 20 | 18 | | + | + | + | + | – | – | – | – | + | – | – | + | طبيعي | 48 | غياب | + | 1 |
| 21 | 17 | | + | + | + | – | – | – | – | – | – | – | – | – | ↑ | 45 | غياب | + | 2 |
| 22 | 12 | | + | + | + | – | – | – | – | + | – | – | – | – | لم يعاير | 60 | غياب | + | 2 |
| 23 | 28 | | + | + | + | – | – | – | – | – | – | – | – | – | ↑ | 70 | غياب | + | 3 |
| 24 | 12 | | – | + | + | + | – | – | – | – | – | – | – | – | ↑ | 30 | تباعـــــد نوب | + | 2-1 |
| 25 | 23 | | + | – | + | – | – | – | – | – | – | – | – | – | لم يعاير | 40 | غياب | + | 1 |
| 26 | 18 | | – | – | + | – | – | – | – | + | – | – | – | – | ↑ | 35 | تباعد | + | 1 |
| 27 | 21 | | + | + | + | – | – | – | – | – | – | – | – | – | ↑ | 50 | غياب | + | 2-1 |
| 28 | 17 | | – | + | + | + | + | + | – | – | – | – | – | – | طبيعي | 28 | تباعد | + | 2-1 |

**جدول رقم (1)**

**المناقشة:**

تمت مقارنة النتائج التي حصلنا عليها مع دراستين أجريتا في الأرض المحتلة الأولى على الأطفال اليهود[5] والثانية على الأطفال العرب[6] والمقارنة يلخصها الجدول (2).

| أهم النقاط المدروسة | دراسة على الأطفال اليهود[5] | | دراسة على الأطفال العرب[6] | دراسة محلية |
|---|---|---|---|---|
| عدد المرضى | 350 | | 192 | 28 |
| نسبة الذكور | %51 | | %45 | %59 |
| سن البدء | 16 > | | 16 > | 10-30 سنة |
| ألم بطني | %95 | | %82 | %89 |
| الحرارة | %100 | | %100 | %100 |
| التهاب الجنبة | %5 | | %43 | %32 |
| تظاهرات جلدية | لم تذكر | | %15 | %14 |
| ضخامة جلدية | لم تذكر | | %12 | %14 |
| ضخامة كبد | لم تذكر | | %4 | لا توجد |
| بيلة دموية مجهرية | لم تذكر | | لم تذكر | %10 |
| بيلة بروتينية | لم تذكر | | %10 | %7 |
| نتائج العلاج بالكولشيسين | هجوع كامل | %64 | لم تذكر | %64 |
| | هجوع جزئي | %36 | لم تذكر | %36 |

أول ما يلفت الانتباه هو الفرق في عدد المرضى حيث أجريت الدراسة الأولى على /350/ مريضاً والثانية على /192/ مريضاً. ويعود صغر عدد العينة في دراستنا إلى انعدام التعاون بين الأطباء والمراكز الطبية وإلى سفر المؤلف إلى خارج القطر لمدة /4/ سنوات مما أعاق عملية جمع المرضى. وكان التشابه كبيراً من حيث الحرارة وألم البطن بين الدراسة الثلاثة.

تأخر التشخيص في دراستنا إلى العقد الأول (أصغر مريض عمر /12/ سنة) بينما تم التشخيص تحت عمر 16 سنة في الدراستين الأخريين. كان التهاب المفاصل كثير الحدوث لدى الأطفال اليهود 75% والتهاب الجنبة قليل الحدوث 5% بينما تقاربت نتائجنا مع نتائج الدراسة المجراة على الأطفال العرب بالنسبة لهذين المظهرين السريريين. لم يتم ذكر مدى حدوث التظاهرات الجلدية أو الضخامات الحشوية أو البيلة الدموية لدى الأطفال اليهود. لم يتم التعليق على العلاج لدى الأطفال العرب. بينما عولج جميع الأطفال اليهود بالكولشيسين بمقدار يتراوح بين 1-2 مغ وكانت الاستجابة هجوعاً كاملاً في 64% وجزئياً في 36% ولم تحدث أية حالة داء نشواني في الأطفال المعالجين وهذا يشبه تماماً نتائج المعالجة في دراستنا.

تعتبر البيلة البروتينية المستمرة مؤشراً على بداية حدوث الداء النشواني وفي هذه المرحلة يمكن للكولشيسين أن يمنع تدهور الحالة بإيقافه تشكيل البروتين النشواني A[2،4]. قبل عصر الكولشيسين كان تطور الحالة من البيلة البروتينية إلى الداء النشواني يستغرق 2-9 سنوات ومعظم الحالات بين 3-5 سنوات

بينما استمر جميع المرضى الذين عولجوا بالكولشيسين وهم في مرحلة البيلة البروتينية في حالة جيـدة ودون تطور في المرض وذلك فمن الواجب إعطاء الكولشيسين بشكل يومي ومدى الحياة لجميع المرضى بمن فيهم المرضى الذين لم تستجب نوبهم الألمية للدواء والمرضى المصابين باعتلال كلوي[2،4].

للتأكد من وجود إصابة كبية أو أنبوبية باكرة في مرضى حمى البحر المتوسط تم قياس $B_2$ ميكـرو غلوبولين في المصل والبول أثناء الهجمات وكذلك قياس بيلة الألبومين المجهرية.

من المعروف أن $B_2$ ميكرو غلوبولين يزداد في المصل في الحالات الالتهابية أو الورميـة إلا أنـه وجد أنه خلال النوب الألمية ينقص مستواه في المصل يزداد في البول كما يزداد مستوى الألبومين المجهري في البول وهذا يفسر بخلل مؤقت في وظيفة الأنابيب الكلوية وتعود جميع هذه التبـدلات لوضـعها الطبيعـي خارج النوب وتبقى طبيعية أثناء إعطاء الكولشيسين[7].

إن آلية علم الكولشيسين في الوقاية من الداء النشواني لا تزال غير واضحة تماماً وهي لا تتعلق فقط بتثبيط النوب وذلك نظراً لقدرة الكولشيسين على الوقاية من الداء النشواني بـالرغم مـن اسـتمرار النـوب الألمية[5]. ويعتقد أن الأمر يتعلق بقدرته على تثبيط توليد البروتين النشواني A حيث وجد أن مسـتواه فـي النوب الألمية يكون أقل ارتفاعاً في المعالجين بالكولشيسين عنه في المرضى غير المعالجين[8].

التأثيرات الجانبية للكولشيسين كانت بسيطة في جميع الدراسات ولم تتطلـب إيقـاف العـلاج[1،8] وأهمها غثيان وإسهال. ولم تلاحظ أية اضطرابات في القدرة على الإخصاب في المرضى الذكور طيلة مـدة الدراسة كما بقي معدل نمو الأطفال طبيعياً[5].

يؤدي الحمل إلى تدهور في وظيفة الكلية في المرضى الذين حصلت لديهم إصابة كلوية[4]. والوقاية تكون بإعطاء الكولشيسين قبل وأثناء الحمل خاصة وأن هذا الدواء لا يؤدي إلى أذية الجنـين[4،8]. وعلـى الرغم من الدراسات التي تؤكد سلامة الدواء فترة الحمل وإجراء بزل سائل أمينوسـي لتحـري الشـذوذات الصبغية نظراً لوجود حالتين من ثلاثي الصبغي 21 في دراسة على /91/ حامل يتعاطين الكولشيسين[4،8].

**والخلاصة:**

أرجو أن تكون هذه الدراسة وهذه المراجعة للأدب الطبي قد ركزت الانتباه على أهمية هذا المرض وعلى الجوانب الغامضة التي لا تزال تكتنفه سواء من حيث التشخيص أو التطور نحو الـداء النشـواني أو الآلية المرضية. وحول أهمية وضرورة العلاج بالكولشيسين للوقاية من الاختلاط المميت (الداء النشواني).

## REFERENCES المراجع


[1]- Oxford text book medicine 3rd Edition 1996.

[2]- Colchicine in the prevention and treatment of the Amyloidosis of familial Mediterranean fever.
(The New England Journal of Medicine). Volume 314 April 17, 1986, P. 1001-1005.

[3]- Muhammad Barakat et al. Matrimonial provocative test: A specific Diagnostic test for familial Mediterranean fever. The lancet, March 24, 1948, P. 656-657.

[4]- Effect of Pregnancy on Renal function in Amyloidosis of Familial Mediterranean fever A. livneh et al. Journal of Rheumatology 1993, 20:1519-1523.

[5]- Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. Debarah Zemer et al. Arthritis + Rheumatism. Vol. 34, No.8 (August 1991).

[6]- Familial Mediterranean fever in Arab children.
Rawashdeh, M. Majeed - H.
Eur. J. pediats. 1996 July, 155(7):546-4.

[7]- Serum concentration and urinary excretion of $B_2$ Microglabulin and microalbuminuria in FMF, arch dis child 1994, 70:27-29.

[8]- Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever livneh et al - American journal of rhematology, 11-4-94.