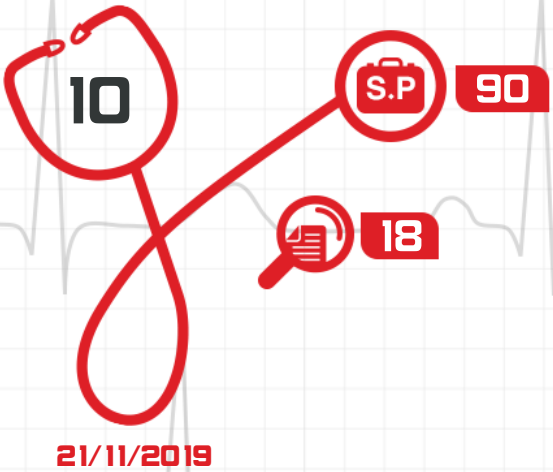


آفات الصّفاق

01 د. يوسف جراد

الباطنة الهضمية | Gastroenterology

RBC Medicine

السلام عليكم

نقدم لكم أول محاضرة من قسم الدكتور يوسف جراد

نتمنى لكم دراسة مفيدة وممتعة ♥

RBCs FRIENDS

مخطّط المحاضرة

الموضوع		الصفحة
أورام البريتوان		2
التهابات البريتوان		3
التهاب البريتوان السلي	عوامل الخطر + مصادر الخمج	5
	الآلية الإمراضية + أشكال تدرن البريتوان + المظاهر السريرية الأساسية	6
	التشخيص	7
	المعالجة	9
حمى البحر الأبيض المتوسط Familial Mediterranean Fever (FMF)	التعريف والوبائيات + المورثة المسؤولة عن حمى البحر الأبيض المتوسط MEFV	10
	العلاقة بين النمط الجيني والنمط الشكلي (التظاهر السريري) Genotype/ Phenotype Correlations	11
	الآلية الإمراضية للهجمات + المظاهر السريرية	12
	التشخيص	13
	التشخيص التفريقي + الاختلاطات	15
	الفحوص المخبرية	16
	التدبير	17

مقدمة

- نعلم أن البريتوان يبطّن جدار البطن ويدعى البريتوان الجداري، ويُغلِّف الأحشاء في البطن ويدعى البريتوان الحشوي، ويتميز البريتوان بسطح واسع جداً (1.5-1.7 م) أي ما يقارب مساحة سطح الجسم (مساحة الجلد).
- وهذا السطح الامتصاصي الواسع يستفاد منه في عمليات التحال البريتواني، ولكن لا شيء كامل، إذ توجد بعض السلبيات حيث أنه **يسمح بامتصاص الذيفانات الجرثومية** ← إصابة البريتوان ← خمج وصدمة سمية وانعكاسات جهازية عند المريض، ولذلك يُخشى عند التهاب الزائدة الدودية من التهابه (بسبب الخمج + سطح الامتصاص الواسع)، إذ يجب وضع التهاب البريتوان في التشخيص التفريقي للألم البطني الحاد.

آفات الصفاق

إن أمراض الصفاق كثيرة تقسم بشكل عام إلى:

أورام البريتوان ⟷ التهابات البريتوان

ولنبدأ أولاً بـ:

أورام البريتوان

معظم أورام البريتوان **انتقالية**، لكن يوجد أورام بدئية تصيب البريتوان خاصةً.

1. سرطان البريتوان الانتقالي:

- يعد **الورم الأكثر شيوعاً** حيث أن أورام البريتوان البدئية نادرة، ويتظاهر هذا الورم عادة بوجود حبن Ascites.[1]
- وبالتنظير تُشاهد انزراعات تملأ جوف البريتوان وذلك يؤثر على تصنيف الورم بنظام TNM، فعندما ينتقل أي ورم إلى البريتوان يصنف عادةً T4 (درجة متقدمة) ويكون العلاج عندها تلطيفّياً (لا يوجد علاج شافي) بالأدوية الكيماوية والأشعة.

[1] الحبن يكون منخفض المدروج <1.1

2. الورم المخاطي الكاذب الصفاقي pseudomyxoma peritonei:

- ينشأ غالباً من **ورم على حساب المبيض أو الزائدة الدودية**، شكل **نادر** من أورام البريتوان (قد يكون مستأصل سابقاً ولكن تبقى بعض الانزراعات البسيطة التي لا يمكن كشفها) وهو ورم بطيء النمو مفرز للمخاط.
- يتظاهر **بأعراض مبهمة لا نوعية** (ألم بطني خفيف)، ويعالج كيماوياً وشعاعياً.

3. أورام اللحمة المتوسطة (الميزوتليوما):

- يتألف البريتوان كما نعلم من طبقة واحدة من الخلايا البطانية Endothelial cells والتي قد **ينشأ منها ورم الميزوتليوما** الذي يكون **خبيثاً** في معظم الحالات، ويعالج كيماوياً وشعاعياً.
- **يصيب المصليات** (البريتوان ـ الجنب ـ التامور ـ الغشاء الزليلي للمفصل).

<< سندرس هذا الورم لاحقاً مع الأمراض الصدرية لأنه يصيب الجنب بشكل أكبر وخاصة عند العمال وعائلاتهم الذين يتعرضون للأسبست(الأسبستوز) >>

التهابات البريتوان

تصنف التهابات الصفاق (البريتوان) لأربعة أقسام رئيسية:

1. التهاب البريتوان البدئي (العفوي):

- يعرّف بأنه خمج سائل الحبن بشكل عفوّي.
- يصيب مرضى التشمع الكبدي، أيّاً كان سبب التشمّع.
- له أشكال نادرة تصيب الأطفال بشكل أساسي، كما يصيب البالغين.

2. التهاب البريتوان الثانوي (الجراحي):

- ينجم هذا الالتهاب عن آفة ثانوية تبدأ خارج جوف البريتوان كانثقاب حشا أجوف (قرحة معدة أو أمعاء).
- تسببه عادةً **جراثيم الفلورا المعوية**.
- تعالج هذه الحالة جراحياً **بإصلاح الانثقاب** (سنمر على هذه الحالة بالجراحة).

3. التهاب البريتوان السلي:

سنفصل فيه بعد قليل ...

4. الأشكال الأخرى:

- التهاب الصفاق عند مرضى التحال البريتواني الجوّال[2].
- التهاب الصفاق الكيميائي (العقيم).
- التهاب الصفاق المرافق للإيدز.
- التهاب الصفاق الفطري.
- التهاب الصفاق بالكلاميديا (التهاب البريتوان حول الكبد عند النساء بالكلاميديا الذي يسمى Fitz-Huge-curtis syndrome.

- غالباً نصادفه عند الإناث بسن النشاط التناسلي، حيث تراجع المريضة بشكوى ألم في المراق الأيمن، علامة مورفي إيجابية لكن الإيكو لا يظهر أي موجودات تدل على التهاب مرارة أو كبد، التحاليل المخبرية لوظائف الكبد و الطرق الصفراوية طبيعية، يتم التوجه نحو آفات المعدة (حيث 10-20 % من آلام القرحة يظهر في المراق الأيمن) و بإجراء تنظير هضمي علوي تبيّن أن المعدة سليمة، و بالشك بأفة في الزاوية الكبدية الكولونية نجري تنظير هضمي سفلي و النتيجة أن الكولون سليم أيضاً، المريضة لديها حمى و ارتفاع CRP فنشك بذات رئة قاعدية يمني نجري صورة صدر فتنفي ذات الرئة القاعدية.
- بالنهاية بيجي طالب طب سنة رابعة *-* حضران هالمحاضرة بيسأل المريضة إذا عندا مشاكل نسائية، و بالفعل يتظاهر لدى المريضة آلام نسائية أسفل البطن فنتوجه نحو التهاب ما حول الكبد بالكلاميديا و هي آفة تشخيصها صعب (من خلال نفي التشاخيص الأخرى) الحالة السريرية كافية للتشخيص لكن يتم التأكد عبر تنظير البطن.
- العلاج: صادات حيوية تؤثر على الكلاميديا.

- التهاب الصفاق الدوري ويحدث في سياق الحمى الدورية (حمى البحر الأبيض المتوسط والتي سندرسها بعد قليل).

التهاب البريتوان السلي

- يعتبر من أشكال التهابات البريتوان الثالثيّة التي تصيب بشكل أساسي المرضى المضعفين مناعيّاً.
- يحدث نتيجة الإصابة بالمتفطرة السلية Mycobacterium tuberculosis.
- ويعد تدرن البطن أحد الأشكال النادرة، حيث يشكل أقل من 4٪ من كل حالات التدرن.
- لكن نلاحظ ارتفاع نسبته في السنوات الأخيرة نظراً لتردي الأوضاع المعيشية بشكل عام في العالم، ففي السبعينيات والثمانينيات قل انتشار التدرن (بسبب العدل الاجتماعي المنتشر بتلك الفترة)، لكن في التسعينات ومع العولمة وبسبب انتشار الإيدز وازدياد التباين الطبقي عاد التدرن للانتشار من جديد.
- وقد زادت الأزمة الحالية ببلدنا من رؤية حالات من التدرن بمختلف أنحاء الجسم مثل الصفاق وهو مختلف عن سل الأمعاء بتظاهراته، وبأماكن نادرة نسبياً وتشخيصه، وذلك بسبب الاختلاط وأماكن الإقامة السيئة..... الخ

لا يمر أسبوع دون أن تشخص حالة سل جديدة بمشفى الأسد ☹

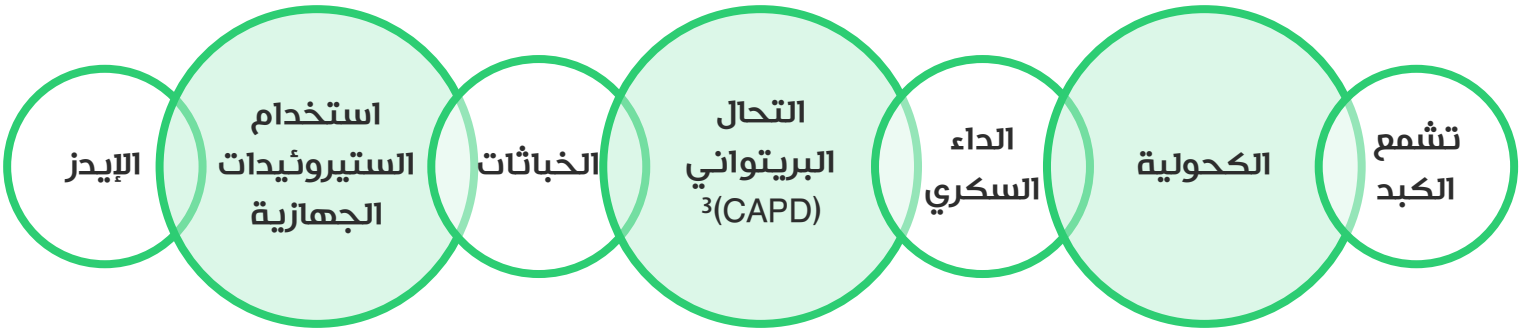
[2] صنّفته Medscape مع البدئي

مثال عن التهاب البريتوان السلي:

- مريض يشكو من نفخة مزعجة مع تعرق ليلي أحياناً، بالقصة السريرية ذكر قصة سفر إلى منطقة قليلة النظافة.
- يظهر الإيكو سائل حر بالبطن مع كبد وطحال طبيعيان دون وجود أعراض أخرى.
- بسبب وجود الحبن يتم التوجه نحو تشمع الكبد فنجري تحاليل خمائر الكبد نجدها طبيعية.
- الخطوة التالية هي بزل سائل حبن استقصائي وإرسالها للتحليل فنجده حبن عالي اللمفاويات ناقص المدروج وهذا موجه ل TB البطن.
- التشخيص الأساسي لـTB البطن: التنظير حيث نجد عدة تدرنات مزروعة في عدة أماكن فنأخذ خزعة منها.
- أي حبن جديد عند مريض يجب وضع الـTB ضمن التشاخيص التفريقية عند القيام بالاستقصاءات اللازمة.
- اللمفوما والأورام تعطي انتقالات للبريتوان وتسبب حبن، لكن بتنظير البطن وأخذ خزعة نميز بين الـTB والانتقالات الورمية.

أولاً: عوامل الخطر

أغلب هذه العوامل يخفض المناعة الخلوية وهي:



وتعتبر هذه العوامل في البلدان النامية مثل بلدنا أحد الأسباب الهامة للحبن اللاتشمعي.

لكن يجب أن نضع في التشخيص التفريقي التهاب البريتوان الدرني بالدرجة الأولى كسبب لا تشمعي (10٪).

ثانياً: مصادر الخمج

هناك عدة فرضيات.. إذ يحدث الخمج نتيجة تفعيل بؤرة درنية كامنة في البريتوان آتية من:

- انتشار دموي من تدرن رئوي فعال أو تدرن دخني، حيث تنتشر العصية إلى البريتوان وتنزرع فيه مؤدية إلى أعراض بعد تفعيلها.
- قد يأتي عبر الجدار من أمعاء دقيقة مصابة أو التهاب ملحقات درني (خاصة تدرن البوق عند النساء).
- بشكل نادر: من عقدة لمفاوية مصابة بالتدرن وتمزقت في جوف البطن.

[3] Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

ملاحظة: أندر الحالات هي انتقال التدرن من بؤرة تدرن مجاورة

ثالثاً: الآلية الإمراضية

في تدرن البريتوان تنزرع العديد من الدرنات في جوف البريتوان (هذه الدرنات ذات أهمية تشخيصية).

وبسبب الحدثية الالتهابية الحاصلة تحدث **نتحة بروتينية** (سائل غني بالبروتين) أي **تعطي في أكثر من ٩٠ ٪ من الحالات حبن قليل أو متوسط الكمية (ليس غزيراً)**.

وفي المراحل المتقدمة وعندما يُترك المريض دون علاج يدخل المريض **بطور التليف والالتصاقات** والتي تسمى **الطور الجاف** ولا ينبغي أن يصل مرضانا لهذا الطور.

رابعاً: أشكال تدرن البريتوان

① الشكل الحبني (الرطب)

- وهو الشكل الأكثر شيوعاً.

② الشكل التليفي الثابت

- (مرحلة متقدمة)

③ الشكل الجاف

- وهو نادر (<٥٪) ويتميز بعدم وجود سائل حر في جوف البطن.

خامساً: المظاهر السريرية الأساسية

أعراضه **مبهمة غير نوعية** وهي:

1. **الحبن:** يوجد في 93٪ من الحالات، وهو عادةً غير غزير، يكشف إما سريرياً في حال كانت كميته كبيرة (لازم يكون في 1 ليتر من السوائل) لكن غالباً يتم الكشف عنه بالإيكو الذي يكشف حتى 300 مل.

Medscape

Ascites that doesn't improve with diuretics meds.

2. **ألم بطني:** 73٪ من الحالات، وهو ألم لا نوعي (ليس له مواصفات محددة).
3. **الحمى:** 58٪ من الحالات (غير موجودة دائماً ولكن وجودها يدعم توجهي نحو التشخيص).
4. **أعراض عامة:** تعب ووهن ونقص وزن وتعرق.
5. **بطن عجيني:** (نادر) وذلك في المراحل المتقدمة جداً (أوعكن يوصل المريض إلها!).

سادساً: التشخيص

التهاب البريتوان ليس من الأمراض التي تفرض نفسها، حيث يبدأ بشكل مخاتل (يعمل على مهل دون أعراض صارخة) فيأتي المريض بأعراض لا نوعية (حيث لا يحدث السل في هذا المكان بعد سل رئوي، فإن لم يخطر ببال الطبيب لن يستطيع تشخيصه فهو لا يشبه التهاب اللوزات أو التهاب الجيوب أو ذات رئة التي تفرض نفسها) وعادةً يتأخر التشخيص حتى في البلدان المتقدمة لأكثر من 4 أشهر (وهذه ال 4 أشهر حاسمة لحتى ما يوصل مريضك لمرحلة التليف *_*) في حوالي 70٪ من الحالات.

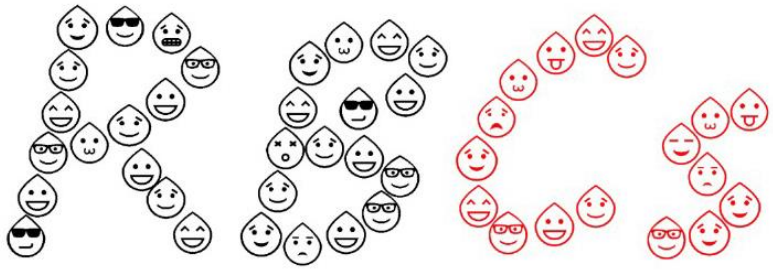
قاعدة هامة جداً: كل مريض يعاني من نقص وزن + ألم بطني + حبن يجب أن نجري له بزل لسائل الحبن وفحصه فإذا وجدنا سيطرة للمفاويات (70- 80 %) يجب أن نشك بالخباثة (لمفوما) أو سل البريتوان خاصة بوجود حمى ومرور أكثر من 3 أسابيع على ظهور الأعراض.

يتم التشخيص عبر:

1. الفحوص المخبرية:

وهي فحوص متممة تخضع لتوجيهنا السريري، كما أنها لا نوعية غالبًا، حيث نلاحظ:

Complete blood count (CBC)	WBCs: normal RBCs: normocytic anemia (50%)
ESR	Normal or slightly elevated.
عند عدم وجود ارتكاس شديد في إطار أي التهاب فلا ترتفع سرعة التثفل أو المشعرات الالتهابية كثيراً، وفي التهاب البريتوان الدرني يكون الارتكاس الالتهابي غير شديد لذلك قد لا ترتفع سرعة التثفل وغيرها.	
CA-125	Elevated, (not specific)
CA-125 واسم لأورام المبيض ويُطلب عند الشك بوجود آفة ورمية في البطن، ولذلك لا يطلب كثيراً في تشخيص التهاب البريتوان السلي لأنه قد يضللنا ☺.	
Tuberculin test	70% positive, but it is not confirmative test
Quantiferon test	More accurate than tuberculin test, and it's not affected by previous BCG vaccine (this means that there is no false positives)
Centesis	ومثل أي حبن لابد من البزل للمساعدة في التشخيص.



2. فحص سائل الحبن:

لا يقدم تشخيص أكيد، ونلاحظ فيه:

- البروتين **مرتفع** >3غ/دل.
- مدروج الألبومين *SAA-Gradient*: (ألبومين المصل – ألبومين سائل الحبن) < 1.1 **(هام)**

((بالمختصر المدروج **منخفض**))

- الغلوكوز **منخفض** <30 ملغ/دل في أغلب الحالات.
- الكريات البيض >250 كرية/ملم3 مع **سيطرة اللمفاويات** التي تشكل حوالي 90٪ **(هام)**

إذاً بمجرد وجود حبن مع سيطرة لمفاويات سنتوجه نحو السل وخصوصاً بوجود حمى أو نحو الخباثة ولكن لن نؤكد أي تشخيص منهما.

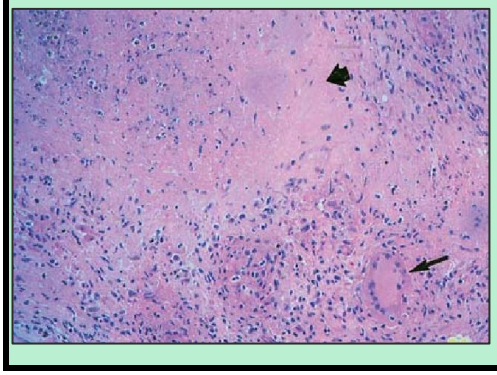
- الفحص المباشر لسائل الحبن: رؤية العصيّة السليّة تحت المجهر مشخّصة 100٪، ولكن لا يتم الاعتماد على هذا التحليل للتشخيص لأنه غالباً يكون سلبيّ، ولزيادة حساسيّته يرسل إلى المخبر المخصص حيث يثفّل ويُفحص.
- الزرع: يحتاج لفترة طويلة 4-6 أسابيع والمريض قد لا يتحملها (لا يوجد وقت كافٍ).
- *PCR*: الذي يحتاج 24-48 ساعة لوضع التشخيص حيث يكشف متتالية النكليوتيدات الخاصة بالجرثوم، لكنه لم يستعمل حتى الآن بشكل صحيح في تدرن البريتوان. على عكس تدرن السحايا عند الأطفال الذي يفيد فيه ال **PCR**.

الزرع والPCR لا يستخدمون كثيراً لأن الزرع يتأخر والPCR غالي ☹

3. الفحوص التصويرية:

CXR	في حوالي 30% من الحالات نستدل بها على وجود تدرن سابق.
CT scan & EUS	وتظهر وجود **تسمك بريتوان وحبن وحجب رقيقة متحركة** ضمن جوف البطن ناتجة عن تليف النتحة البروتينية، وهذه الحجب تسبب التصاقات وهذه أيضاً موجهة وغير مشخصة أما تأكيد التشخيص بالخزعة.

⮟: تسمك في الثرب (A+B) 🡅: ارتشاح في المساريقا ✶: تدمي الصفاق (A+B)	نلاحظ عدة عقد لمفية مساريقية بارزة وسماكة منتشرة للأمعاء الصغيرة	نلاحظ كمية قليلة من الحبن في الجيب المستقيمي المثاني

US	حبن مع حجب رقيقة
Open or laparoscopic surgery	(مشخص 95%) لا يحتاج أكثر من ربع ساعة ونشاهد درنات بيضاء والتصاقات، وفي الخزعات الهادفة نشاهد حبيبومات متجبنة بنسبة 100% وعصيات مقاومة للحمض بنسبة 74%.
Biopsy	(التشخيص المؤكد) نحصل عليها إما بفتح البطن (وهو نادر) أو بتنظير البطن (وهو الطريقة المفضلة) 

سابعاً: المعالجة

- المرض قاتل دون علاج ونسبة الوفاة 50-60٪ (ولا توجد معالجة قبل تأكيد التشخيص).
- يستعمل للمعالجة **العلاج الدرني الثلاثي**، وتصدر منظمة الصحة العالمية بروتوكلات خاصة لمعالجة التدرن.
- حالياً العلاج بأربع أدوية ولمدة 6 أشهر (شهرين نعطي 4أدوية ثم بالأربع الشهور التالية نعطي دوائين).
- الشركات المصنعة لأدوية التدرن تضع مكونات الأربع أدوية بحبة واحدة (مشان ما يضيع المريض).

حمى البحر الأبيض المتوسط

Familial Mediterranean Fever (FMF)

التعريف والوبائيات

كانت تسمى سابقاً التهاب البريتوان الدوري periodic peritonitis (التهاب المصليات الدوري periodic Polyserositis) وهي **اضطراب وراثي جسمي** يصيب الجنسين بنسب متساوية، مقهور(متنحي) من عائلة AIS[4]، وتسبب هجمات متفرقة **اشتدادية** تتميز بحمى مع التهاب مصليات serositis.

تعريف آخر من منظّمة الأمراض النادرة Rarediseases organization:

Familial Mediterranean fever (FMF) is an inherited autoinflammatory disease characterized by **recurrent episodes (attacks) of fever and acute inflammation of the membranes lining the abdomen, joints, and lungs.** In some cases, affected individuals may develop skin rashes (erysipelas like erythema) affecting the lower legs. **Less often, inflammation of the membrane lining the heart or covering the brain and spinal cord may occur.**

تستمر الهجمة عادة من عدة ساعات وحتى 4 أيام كحد أقصى، فإذا أتى مريض بهجمة مستمرة **أكثر من 4-5 أيام فهذا ينفي ال FMF.**

للتأكيد: أي حمى (شرط أساسي) **متكررة على شكل هجمات تصيب المصليات** (الغشاء الزليل بالمفاصل، الجنب، البريتوان، التامور) وتستمر الهجمة ساعات إلى أيام وتزول عفوياً يجب التفكير عندها بحمى البحر الأبيض المتوسط.

الوبائيات

① يوجد أكثر من ١٠٠٠٠ مريض في العالم.

② التوزع متساوي بين الجنسين.

المورثة المسؤولة عن حمى البحر الأبيض المتوسط MEFV

المورثة متوزعة بمختلف أنحاء العالم إلا أن نسبة الانتشار تختلف من بلد لآخر.

تم كشف المورثة المسؤولة عام 1997 حيث قام العلماء باستنساخ المورثة المسؤولة عن المرض وهي مورثة MEFV الموجودة على الذراع القصير للصبغي 16.

اكتشف هذه المورثة الطافرة فريقين فأسموها نسبة إليهم Marenostrin أو Pyrin (حسب الفريق الذي اكتشفها، ولكن الأشيع تسميتها بالPyrin) وهي مسؤولة عن تصنيع بروتين ال Pyrin.

وظيفة ال Pyrin : تكمن بإضعاف نسخ السايتوكينات الالتهابية أو تعزيز نسخ السايتوكينات المضادة للالتهاب (لم يعرف دوره بشكل دقيق بعد)، فعندما تكون المورثة طبيعية **غير طافرة فإنها تنتج بروتين يقوم بفعل مضاد للالتهاب.**

[4] Autoinflammatory Syndrome

- حتى الآن تم اكتشاف 28 طفرة على الأقل (الأشيع هي 12 طفرة وهي التي يتم تحريها في الفحص المورثي).
- ذات نفوذية غير تامة، أي ليس بالضرورة أن يسبب وجود طفرة عند شخص حدوث المرض وظهور حمى البحر الأبيض المتوسط، ومن بين هذه الطفرات يوجد **طفرتان شائعتان عالميتان**:
  - ⇦ M694V: 20-67 ٪ و هي الأكثر انتشاراً في سوريا (M: V فالين يحل محل المتيونين).
  - ⇦ V726A: 7-35٪ (Aألانين).
- **القصة العائلية إيجابية في 28-43 ٪ من الحالات (تقريبا ثلث الحالات فقط)** وصرنا نعرف ليش مو؟؟ لأن الطفرة ذات نفوذية غير تامة.

العلاقة بين النمط الجيني والنمط الشكلي (التظاهر السريري)
Genotype/ Phenotype Correlations

- تتنوع التظاهرات وشدتها حسب المجموعات السكانية، حيث تختلف الأعراض السريرية للمرض باختلاف نوع الطفرة، وبما أن المرض وراثي مقهور فإنه يحتاج إلى أليلين طافرين حتى يظهر، فإذا وجدت الطفرتان السابقتان (النمط الجيني M694V/ V726A أو M694V/ M694V) فإن ذلك يسبب مرض سريري شديد يعرف بحمى البحر الأبيض المتوسط (حيث تتصف هنا ببدء مبكر وسير سريع وتواتر أكبر للهجمات **وظهور الداء النشواني بنسبة أكبر**) وخاصة عند المرضى العرب والأتراك والأرمن واليهود.
- بينما الطفرات الأخرى (النمط الجيني M694I/ M694I) فقد تعطي مرضاً خفيفاً.

مخطط انتشار الطفرتين الأساسيتين M694V, V726A (لم يعطه الدكتور أهمّية):

- تكون M694V أكثر انتشارا في الشرق – وA726V أكثر انتشاراً في الغرب.
- ويعتقد أن حمى البحر الأبيض المتوسط قد بدأت في فلسطين قبل حوالي 2500-3000 سنة وانتشرت عند العرب واليهود الشرقيين والأرمن والأتراك بسبب الهجرات.

تعالوا نتعرف على الفرضية التاريخية التي يعتقد بأنها صحيحة:

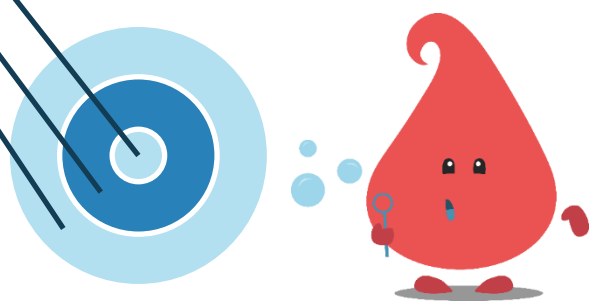
- يعتقد أن الفينيقين (الذين كانوا يحبون البحر كثيراً ولهم موانئ على أغلب دول البحر المتوسط) نقلوها إلى جنوب إيطاليا واليونان وجنوب إسبانيا وشمال إفريقيا، وكذلك فعل السبي البابلي لليهود الذين أدخلوها إلى العراق وأرمينيا، كما أنّ العرب عندما عندما دخلوا الأندلس أيضاً أدخلوها إلى هناك، وكذلك أثناء وجود العثمانيين في بلاد العرب أخذ الأتراك معهم الطفرة إلى بلادهم.
- إن هذه الحمى موجودة طبعاً خارج المناطق المذكورة كحالات فردية في اليابان وأمريكا ولكنها تنتشر بحوض البحر الأبيض المتوسط بشكل أكبر، فقد ذكرت أيضاً في اليابان، ولكن في مثل هذه الحالة فإنه غالباً ما تكون الطفرة قد ظهرت بمحض الصدفة دون وجود أي خلفية عائلية.

الآلية الإمراضية للهجمات

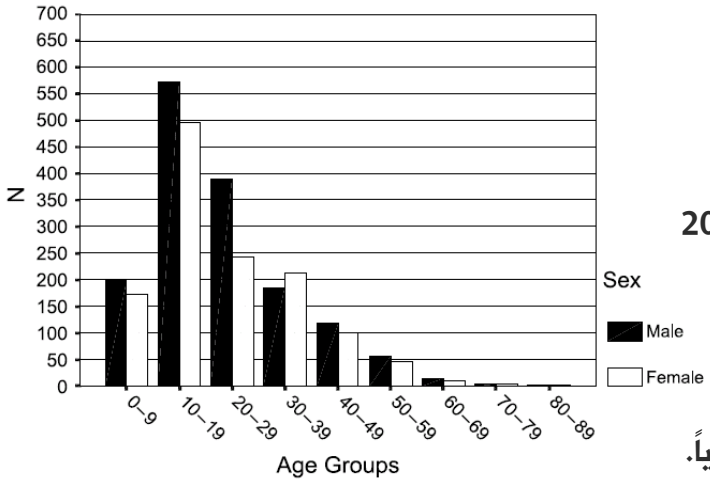
- غير واضحة تمامًا، لكن يعتقد بأن البيرين Pyrin يلعب دوراً في تنظيم الوسائط الالتهابية.
- وكما نعلم فإنّ أي منطقة التهابية تهاجمها الكريات البيض (خاصة العدلات)، ويبدو أن هذه الطفرة تؤثر بالآلية المثبطة للمفعول المضاد للالتهاب (تؤدي لخلل في إنتاج البيرين) مما يُحدث تفعيلاً غير مضبوط للعدلات وهجرتها إلى النسج المصلية (تفعّل الالتهاب)، ولكن بعد فترة تعمل الآليات الثانية لتحد من ذلك، ولهذا السبب تستمر الأعراض لعدة ساعات حتى 4 أيام وتتوقف بعدها.

المظاهر السريرية

- **البدء:**



٥٪ بعد سن الثلاثين (نادراً جديد ولكن غير مستبعد)
٦٥٪ قبل سن العاشرة (أغلب المرضى أطفال)[٤]
٩٠٪ قبل سن العشرين



- حسب دراسة تركية وضع المخطط التالي:

ونلاحظ منه أن 90٪ من الحالات تشخص قبل عمر ال 20
ومع ذلك تبقى بعض الحالات التي تشخص بعمر ال 60.

- **التظاهرات السريريّة (هامّة):**
  - ✓ ألم شديد مع حمى يستمر ل 1-3 أيام ثم تزول تلقائياً.
  - ✓ تواتر الهجمات وشدتها مختلف.
  - ✓ **يكون المريض بين الهجمات في تمام الصحة والعافية (هام).**

الذي يرى مريض حمى البحر الأبيض المتوسط سيعتقد بحاجته الملحة للجراحة، فحالته العامة سيئة، وبطنه متقفع (بطن جراحي)، وإذا لم يتسرع بإرساله للجراحة فلن يصدق ما سيشاهده بعد 48-72 ساعة، حيث يظهر طبيعياً معافى (ولا كأنو في شي كبسنا زر ووقف الالتهاب!!)

- ✓ **الحمى 100٪:** 38-40 درجة مئوية أي حمى عالية وهو مظهر دائم **ولا تشخص FMF بدون حمى (هام).**
- ✓ **التهاب الصفاق (95٪):** ألم موضع ثم معمم مع وجود بطن جراحي شبيه بالبطن الناجم عن انثقاب حشا أجوف أو التهاب زائدة دودية، ولكنه يتميز بالقصة (هجمات متكررة من الألم الشديد).

[5] 90٪ تحت سن ال 20 و65٪ من هالـ90٪ هنن قبل ال 10.. لهيك قال أغلبهم أطفال.

- ✓ **التهاب الجنب (25-80٪)**: عادةً ألم جنبي **وحيد الجانب**، وقد يُشاهد إما مع الألم البطني أو كعرض معزول مرافق للحمى، ويكون الألم جنبّياً ناخزاً يزداد بالحركات التنفسية، ويكون مع أو بدون انصباب.
- ✓ **التهاب المفاصل**: وتكون عادة مفاصل كبيرة –ويكون بعدة أشكال- ونادراً ما تكون مخربة.
- ✓ **الآفات الجلدية المشابهة للحصرة (7-40٪)**: وتحدث في الطرفين السفليين، وهي شائعة عند الكيان الصهيوني ونادرة عند العرب، بسبب العلاقة بين النمط الجيني والتظاهرات السريرية كما تكلمنا.

يوضح الجدول التالي اختلاف الأعراض السريرية بين المجموعات العرقية، اليهود والأتراك والعرب والأرمن (لاحظ أن الحمى موجودة دائماً، والتهاب البريتوان غالباً أما باقي الأعراض فمختلفة وخصوصًا التظاهر السريري الجلدي).

Clinical feature	Jews[17,32] (n=515)	Turks[13,14] (n=601)	Arabs[15,16*] (n=227)	Armenians[1,12] (n=215)
Fever	100	100	100	100
Peritonitis	96	93	94	89
Pleuritis	40	33	40	53
Arthritis	76	54	37	21
Rash	41	30	12	20

التشخيص

- لا يوجد أعراض سريرية نوعية بل فقط ألم بطني وحمى.
- كما لا توجد فحوص مخبرية نوعية مشخصة حيث ترتفع الكريات البيض والCRP والـ ESR والفبرينوجين (وهي بروتينات الطور الحاد وغير نوعية لحمى البحر الأبيض المتوسط).
- الفحوص المورثية المتوفرة حالياً لا تقيّم جميع الطفرات، حيث أنها تكشف 12 طفرة فقط من أصل العديد من الطفرات، وبالتالي فإن سلبية هذه الفحوص لا تنفي حمى البحر الأبيض المتوسط، كما أن إيجابيتها لا تؤكده فقد يوجد أشخاص يحملون هذه الطفرة وغير مصابين بالمرض (نفوذية غير تامة).
- لذلك ليس كل ألم بطني مع فحوص مورثية إيجابية هو حمى البحر الأبيض المتوسط، إذ يجب طلب هذه الفحوص ضمن خيار سريري مناسب.

فمثلاً مريض لديه داء كرون ولديه بنفس الوقت الطفرة فنشخص له خطأً حمى البحر الأبيض المتوسط، ونتأخر بتشخيصه وعلاجه!!!!

وهكذا فإن التشخيص يقوم على معايير سريرية مع استبعاد التشاخيص الأخرى.

- أما القصة النموذجية فهي ألم بطن مع حمى يستمر 3 أيام وبين النوبات طبيعي وتشخص حمى بحر أبيض بعد استبعاد التشاخيص الأخرى.
- وهنا برأي الدكتور يجب المعالجة لأن الاستجابة على العلاج أحد المعايير الهامة للتشخيص.

التشخيص المؤكد:

تكمن أهمية التشخيص المؤكد فيما يلي:

- قـد تقلد نوبة حمى البحر الأبيض المتوسط أمراضاً أخرى (التهاب مرارة، التهاب مفاصل، التهاب زائدة..)، لذلك فإن أغلب المرضى تستأصل لهم الزائدة الدودية بشكل خاطئ أو بشكل وقائي كـي لا تختلط مع الأعراض التي تشبهها كثيراً (ألم موضع ثم معمم مع بطن جراحي).
- إن المعالجة الفعالة موجودة، وتقي من النوب وحدوث داء النشواني بشكل ناجع.
- داء النشواني هو الاختلاط الخطير لـ FMF فلا بد من الوقاية منه.

ويتم الحصول على التشخيص المؤكد من خلال معايير تل هاشومير TEL HASHOMER:

معايير صغرى	معايير كبرى
نوب حموية متكررة.	نوب حموية متكررة تترافق بالتهاب بريتوان، التهاب غشاء زليل أو التهاب جنب.
حمامى تشبه الحمرة.	داء نشواني من النمط AA بدون مرض مؤهب.
حمى البحر المتوسط لدى قريب من الدرجة الأولى.	استجابة جيدة للمعالجة المستمرة بالكولشيسن.

وباعتماد هذه المعايير:

- يتم **تأكيد التشخيص** بوجود معيارين كبيرين أو معيار كبير ومعيارين صغيرين.

أما **التشخيص المحتمل** فيتطلب وجود معيار كبير مع معيار صغير كما أن وجود قصة عائلية يدعم التشخيص.

التشخيص التفريقي

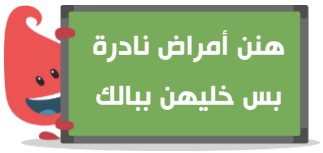
يضم التشخيص التفريقي لحمى البحر المتوسط كل الأمراض التي تسبب ألم بطني حاد وهي:

- الإسعافات الجراحية: التهاب الزائدة، انغلاف الأمعاء، انثقاب قرحة.
- الوذمة العرقية العصبية.
- البورفيريا الحادة المتقطعة.
- التهاب البنكرياس الناكس.
- الذأب الحمامي الجهازي والتهابات الأوعية.
- فرط الشحوم الثلاثية.
- الصرع البطني: مرض عند الأطفال يسبب نوى ألم بطني مع تبدلات بكهربائية الدماغ.
- الشقيقة البطنية: مرض عند الأطفال يسبب آلام بطنية متكررة.

وما يميزه عن الأمراض السابقة هو **الحمى** إلا في الإسعافات الجراحية حيث توجد الحمى أيضًا فنميز من خلال باقي الأعراض.

ملاحظة

كما يضم التشخيص الأمراض التي تسبب حمى متكررة وتسمى متلازمات الحمى الدورية ونميزها بمظاهرها السريرية، فحمى البحر الأبيض المتوسط تستمر ل 3أيام و ...الخ أما حمى أخرى فيتغير مدة النوبة أو ...الخ وهي:



- متلازمة الحمى الدورية بفرط الغلوبولين D (HIDS).
- الحمى الدورية المترافقة بمستقبلات العامل المنخر للورم -1 (TRAPS).
- متلازمة ميكل-ويلس MWS (إحدى متلازمات الحمى الدورية سببها طفرة على جين CIAS1 المسؤول عن صنع بروتين كريوبيرين، مرتبط مع مرضين آخرين هما 1) شرى البرد العائلي 2) المرض الوليدي الالتهابي الجهازي) وبهذا تكون هذه الأمراض الثلاثة ناجمة عن طفرة على نفس المورثة فتسمى معاً:

Crypyrin-associated periodic syndromes

سؤال: لماذا نعالج حمى البحر الأبيض المتوسط وماذا يحدث لو لم تعالج؟؟

- عدا أن المرض يسبب ألم شديد يقعد المريض فإنه سبب لاختلاط خطير هو الداء النشواني الذي يؤدي لقصور كلوي إذا لم يدبر جيداً.

الاختلاطات

الاختلاط الأهم هو الداء النشواني AMYLOIDOSIS AA:

- هو اختلاط خطير قد يغير سير المرض ويسبب الموت، فهو السبب الأساسي لموت مرضى حمى البحر الأبيض المتوسط قبل اكتشاف الكولشيسين.
- يترافق مع الكثير من الأمراض المزمنة وخاصة حمى البحر الأبيض المتوسط، وتختلف نسبة حدوثه حسب المجموعة العرقية (حسب نوع الطفرة) فبعض أنواع الطفرات تسبب الداء النشواني بشكل باكر، وبعضها يسببه بشكل متأخر أكثر وبعضها لا تسببه أبداً.
- بشكل عام يكون هذا الاختلاط شائعاً عند متوافقي الأمشاج M694V.

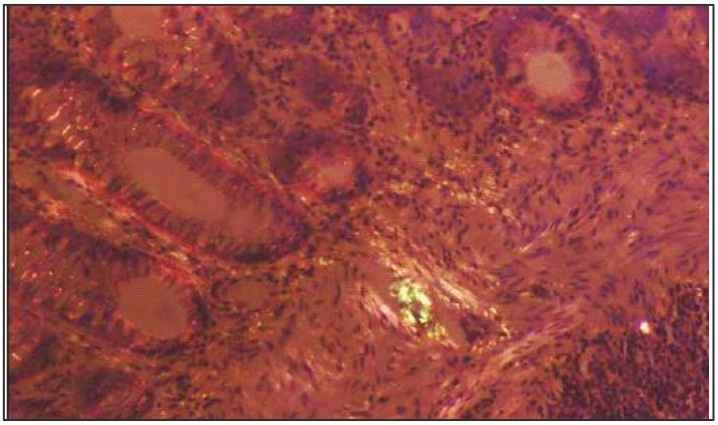
- يمر الداء النشواني بـ:

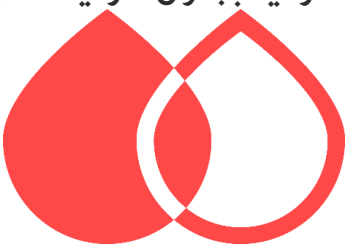
مرحلة كامنة	تظهر بيلة بروتينية	بيلة نفروزية	يدخل المريض بمرحلة يوريميائية Uremia (ويموت المريض بسبب القصور الكلوي)

- **إذا كان لدينا بيلة بروتينية > 0.5 غ/يول 24 ساعة ← داء نشواني**

ملاحظة: هناك نمط معين من الطفرات تحدث ما يسمى بالنمط الشكلي II لحمى البحر الأبيض المتوسط و فيها يحدث الداء النشواني قبل البدء السريري لحمى البحر الأبيض المتوسط (أي قبل حدوث نوبات الألم البطني و الحمى) فيأتي المريض لديه داء نشواني دون عامل مؤهب و بدون نوبات ألم بطني فيتم التشخيص بشكل راجع (ننطلق من النشواني و نقوم بفحوص مورثية فنشخص ال FMF)

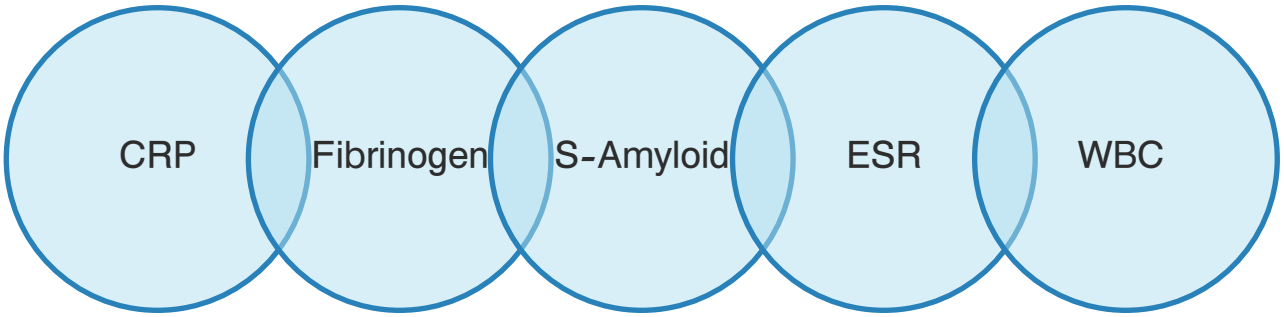
- تشخيص الداء النشواني يتم عادةً بواسطة خزعات من المستقيم وبتلوينات خاصة حيث نشاهد الترسبات النشوانية بجدران الأوعية الدموية.





الفحوص المخبرية

لا توجد فحوص مخبرية نوعية، لكن أثناء الهجمة ترتفع واسمات الطور الحاد (توجه للالتهاب فقط):



علماً: أنها تعود جميعها للطبيعي بعد زوال الهجمة.

التدبير

- في عام 1971 اختلف سير حمى البحر الأبيض المتوسط كثيراً فلم يعد مرضاً قاتلاً، ويعود الفضل في ذلك لاكتشاف الكولشيسين الذي يخفف من شدة تواتر الهجمات الحادة، ويقي من حدوث وترقي الداء النشواني.
- حيث يتوافر هذا الدواء على شكل حبوب 0.5 ملغ (للأطفال دون العاشرة حبة واحدة يومياً مدى الحياة) و1 ملغ (عند البالغين حبة واحدة يومياً مدى الحياة وبدون أي تأثيرات جانبية وإذا لم يتحسن المريض نرفع الجرعة إلى 2ملغ/يوم).

عند استعمال الكولشيسين:

- ✓ 65٪ من المرضى يحدث لديهم هجوع تام.
- ✓ 30-20 ٪ من المرضى يحدث عندهم استجابة جزئية (تصبح النوبات متباعدة وقصيرة وخفيفة).
- ✓ 10-5٪ يحدث لديهم عدم استجابة وينجم ذلك إما عن الجرعة غير الكافية أو عن عدم التزام المريض بتناول الدواء بشكل منتظم.
- ✓ هذا المرض هو الوحيد الذي يستجيب للكولشيسين بالجرعات سابقة الذكر.

- يعتبر العلاج طويل الأمد بالكولشيسين فعالاً جداً وآمناً تماماً حيث أنه بهذه الجرعة لا يتراكم وليس له أية تأثيرات مسرطنة كما أنه لا يؤثر على أعضاء الجسم الأخرى، وآثاره الجانبية نادرة وتظهر بالجرعات العالية جداً (إقياء، إسهال...).
- إيقاف العلاج قد يثير الهجمة.
- العلاج بالكولشيسين يستمر **مدى الحياة**، ولا يوقف أثناء الحمل أو الإرضاع، إذ لم تُكتشف له أية آثار مشوهة للجنين أو مؤذية للرضيع (مع أنه يُفرز بكميات قليلة جداً في حليب الأم) ولا يوقف الدواء أبداً، إلا بحال دراسة الزوجين بشكوى عدم الإنجاب والمشكلة ليست من الزوجة فيجرب إيقافه عند الزوج حتى يحدث الحمل، أما أثناء حمل الأم أو الإرضاع فما من داعٍ لإيقافه.

علاج الهجمة الحادة:

الكولشيسين **لا يوقف هجمة حادة قائمة** (حتى لو أعطيته بجرعات عالية، لأن الشلال الالتهابي يكون قد بدأ)، بل يجب عند هذه الحالة إعطاء مضادات الالتهاب غير الستيروئدية NSAIDs مثل الديكلوفيناك 75-100 ملغ بالطريق العضلي، ليخفف الأعراض.

للتأكيد:

- الاعتماد الأساسي في التشخيص على السريريات
- مع أن الطفرة موجودة وعيارها موجود في المخابر إلا أننا لا نطلبها إلا عند وجود تشخيص سريري صريح وواضح.
- نوبات متكررة + ألم شديد وواضح+ حمى تستمر 1-3 أيام وتزول تلقائياً+ المريض بين النوبات بتمام الصحة والعافية.
- يستجيب المريض للكولشيسين.

ملاحظة: بعض المرضى يشعرون بقدوم النوبة قبل حدوثها، وهنا قد يفيد الكولشيسين بجرعات متدرجة بإيقاف الهجمة، أما عند اكتمال الهجمة فهو لا يفيد..

إضافات الدكتور لفقرة حمى البحر الأبيض المتوسّط:

- اهم ما يميز FMF هو الحمى حيث أن الحمى تميز مريض FMF عن مريض التهاب الزائدة الدودية.
- فمثلاً إذا جاءك مريض بآلام بطنية مع انصباب جنب دون حمى فالحالة ليست FMF.
- إذا بدك تشخص ال FMFعطي المريض كولشيسين فإذا تراجعت الهجمة بتقلو للمريض مبرووك معك FMF *-*.
- وإذا إجالك مريض بنوب حرارة متكررة مع وجود قصة عائلية FMF لدى أقارب الدرجة الأولى وتحسن المريض على الكولشيسين يعتبر المريض FMF حتى دون وجود طفرة وراثية.

((دون ملاحظاتك ✍))