



” الدكتور. سراج الحداد بإشراف الدكتور. ميلاد أنطانيوس
مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية. ”

حمى البحر الأبيض المتوسط

Familial Mediterranean Fever

ABSTRACT

(FMF) is the most frequent monogenic autoinflammatory disease, and it is characterized by recurrent attacks of fever and polyserositis. The disease is associated with mutations in the MEFV gene encoding pyrin, which causes exaggerated inflammatory response through uncontrolled production of interleukin 1. The major long-term complication of FMF is amyloidosis. Colchicine remains the principle therapy, and the aim of treatment is to prevent acute attacks and the consequences of chronic inflammation. With the evolution in the concepts about the etiopathogenesis and genetics of the disease, we have understood that FMF is more complicated than an ordinary autosomal recessive monogenic disorder. Recently, recommendation sets have been generated for interpretation of genetic testing and genetic diagnosis of FMF.

الوبائيات:

تملك حمى البحر الأبيض المتوسط FMF توزيعاً مختلفاً ما بين العروق (الأثنيات)، حيث يكون المرض أكثر شيوعاً عند الأتراك والأرمن والعرب. يعد المرض أكثر شيوعاً بين المواطنين من سكان منطقة البحر الأبيض المتوسط^[1]، تتراوح نسبة شيوع المرض في تركيا ما بين 1:50 إلى 1:10000 وعند الأرمن 1:500^[2,3]، في حين لا توجد معلومات دقيقة متوافرة عن نسبة شيوع المرض في الدول العربية ومن ناحية أخرى فإن الدراسات التي أجريت في بعض الدول مثل اليونان وقبرص وإيطاليا أظهرت أن نسبة شيوع المرض أكثر مما كان يعتقد سابقاً^[4,5].

الإمراضية:

تعد حمى البحر الأبيض المتوسط واحدة من الأمراض الالتهابية الذاتية التي يصاب بها الجهاز المناعي الفطري (innate)^[6] حيث أن مجموعة الأمراض هذه بما فيها FMF تملك وراثه وحيدة الجين تترافق مع حدوث طفرات في الجينات المصابة

مما يؤدي إلى تبدل عمل المعقدات عديدة البروتين التي تدعى الجسيمات الالتهابية inflammasomes^[7] حيث أنه في الحالة الطبيعية تفعل الجسيمات الالتهابية أنزيم capase-1 الذي يحرق الأنتروكين IL-1beta (IL-1beta) ويعتقد أنه في الأمراض الالتهابية الذاتية وبما في ذلك FMF يصبح إفراز IL - 1 beta غير مضبوط تماماً^[6].

إن وراثه FMF هي وراثه جسمية مقهورة تحدث كنتيجة لطفرات نقطية في الجين الواقع على الذراع القصير للصبغي 16 والذي يدعى MEFV حيث يشفر هذا الجين لبروتين يدعى البيرين والذي يعد مسؤولاً عن تنظيم عملية الطهاية opsonization (الطهي المناعي)، الالتهاب ومستوى السيتوكينات^[8]، حيث تؤدي هذه الطفرات إلى إلغاء التثبيط الفيزيولوجي لأنزيم capase-1 مما يؤدي إلى إفراز غير مضبوط لـ IL-1 beta^[6] ويوضح الجدول (1) الطفرات الأكثر شيوعاً في جين MEFV عند الإثنيات أو العروق المختلفة المختلفة.

الطفرات	الإثنية
<i>M694V, M680I, V726A, E148Q</i>	الأتراك
<i>M694V, M680I, V726A, E148Q</i>	الأرمن
<i>M694V, E148Q</i>	يهود شمال إفريقيا
<i>V726A, M694V, E148Q, M680I</i>	يهود العراق
<i>E148Q, V726A</i>	اليهود الأشكينايز
<i>V726A, M680I, M694V, M694I, E148Q</i>	العرب

الجدول (1) طفرات جين MEFV عند مختلف الإثنيات

الأعراض السريرية:

الجنب والتهاب الغشاء الزليل) حيث تختلف الأعراض السريرية ما بين المجموعات الإثنية المختلفة حتى عند المريض نفسه قد تختلف الأعراض مع مرور الوقت،

تتميز FMF بحدوث حمى متكررة مع أعراض التهاب الأغشية المصلية (مثل التهاب البريتوان، التهاب

الحمى:

هي العرض الأهم وواحدة من الأعراض الأساسية في التشخيص. تكون الحرارة عادة أكثر من 38 درجة مئوية، حيث يبدأ الترفع الحروري فجأة ويرتفع بشكل سريع يليه هبوط سريع للحرارة وتستمر هذه الوتيرة لمدة 1-3 أيام، ويرافق ذلك أعراض غير نوعية مثل الضعف والصداع والآلام العضلية [10-12].



الأعراض الهضمية:

يعد الألم البطني الناتج عن التهاب البريتوان أكثر الأعراض السريرية تواتراً ويحدث عند أكثر من 90 % من المرضى، حيث يبدأ الألم البطني في أي منطقة وينتشر سريعاً ليشمل كامل البطن. يحدث الإسهال عند 10-20 % من المرضى، يخف الألم البطني خلال 6-12 ساعة، وعلى أي حال يزول الألم بشكل كامل خلال 24-48 ساعة [10-12-13]. وجدت دراسة راجعة أن 90 % من الجراحات البطنية المجراة عند مرضى FMF هي قبل وضع التشخيص وتتنخفض هذه النسبة إلى 10 % بعد وضع التشخيص الصحيح [14]، ووجدت دراسات أخرى أن انسداد الأمعاء الميكانيكي أكثر مشاهدة عند مرضى FMF بالمقارنة مع الأشخاص السليمين حيث أن معدل حدوث انسداد الأمعاء الدقيقة عند مرضى FMF دون جراحات سابقة هو 3 % [15] ومن جهة أخرى تحدث الضخامة الطحالية عند 6-10 % من المرضى [12]، في حين توجد ضخامة العقد اللمفاوية المحيطة والبطنية عند 14 % من المرضى والضحامة الكبدية عند حوالي 5 % [16]. وجدت الدراسات الرصدية أن معدل حدوث تشمع الكبد مجهول السبب ومعدل حدوث الميزوتليوما أكثر ارتفاعاً عند مرضى FMF بالمقارنة مع الأشخاص السليمين [17-18]، يشكو حوالي 5 % من المرضى من متلازمة الأمعاء الهیوجة وهذا ما يفسر الألم البطني



تبدأ الهجمة عفوياً وتستمر لمدة 12 ساعة على الأقل وتزول الأعراض خلال 3-4 أيام ويكون المريض ما بين الهجمات دون أعراض، وعلى أي حال فإن التهاب المفاصل والآلام العضلية قد تدوم أكثر من ذلك [1-9]، يبدأ المرض من عمر الـ 20 سنة في 90 % من الحالات وفي 60 % من الحالات قبل عمر الـ 10 سنوات [10].

الأعراض البادرية:

عند حوالي نصف المرضى قد تحدث علامات فيزيائية متنوعة قبل حدوث الهجمة مثل حس عدم الارتياح في موقع حدوث الهجمة، القلق، الهياج، ازدياد الشهية واضطرابات التذوق. إن متوسط الفترة الفاصلة ما بين هذه الأعراض وحدث الهجمة هو 20 ساعة [11].

المعتدلة [10]. في حين تحدث الآلام العضلية عند 20-40% من مرضى FMF، ومن الأسباب الرئيسية لها نذكر الآلام العضلية المترافقة مع الحمى والآلام العضلية كتأثير جانبي للكولشيسين [20].

الأعراض الصدرية:

تحدث إصابة الجنب عند 40% من المرضى تقريباً، عادة ما يكون الألم الصدري وحيد الجانب يزداد بالحركات التنفسية ويدوم 1-4 أيام، حيث يظهر تحليل سائل الجنب سائلاً نتحياً مع غلبة للكريات البيض المعتدلة، قد تحدث الإصابة الصدرية أيضاً في سياق التهاب الأوعية المترافق مع FMF أو في سياق المتلازمة النفروزية الناتجة عن الداء النشواني [10-20].

الأعراض القلبية:

إن التهاب غشاء التامور هو أقل تواتراً بالمقارنة مع التهاب باقي المصلية (حوالي 0.7% من المرضى فقط)، حيث يستمر التهاب التامور عادة ما بين 1-4 أيام وبالإضافة إلى ذلك قد يحدث انصباب التامور عند 3.6% من المرضى خلال الهجمات [21-22].

الإصابة الكلوية غير المتعلقة بالداء

النشواني:

تحدث الإصابة الكلوية غير المتعلقة بالداء النشواني عند 22% من مرضى FMF، وتتضمن البيلة البروتينية و/أو البيلة الدموية المؤقتة وتحدث هذه الإصابة في سياق التهاب الكبد والكلية الحاد أو في سياق التهاب الأوعية المترافق مع FMF، يرى بعض الباحثين أن استخدام الكولشيسين يمنع تطور الإصابة الكلوية وأن الاستخدام غير المنتظم للكولشيسين يؤدي إلى تحريض هجمات التهاب الكبد والكلية [20-23].

الأعراض الجلدية:

تتضمن الإصابة الجلدية في سياق FMF: الشرى، الحمامى المنتشرة، تقيج الجلد، الوذمة العرقية العصبية، العقيدات تحت الجلد ومتلازمة رينو [24].



خارج فترات الهجمات [18]، ومن الأسباب الأخرى للألم البطني عند مرضى FMF نذكر عدم تحمل الكولشيسين والذي يترافق غالباً مع الإسهال ومن الأسباب النادرة الأخرى سوء الامتصاص بسبب ترسب الأميلويد في الأمعاء الدقيقة [12-18].

الأعراض المفصالية والعضلية:

يتطور التهاب المفاصل عادة في سن الطفولة مع حدوث يتراوح ما بين 20-70% من المرضى [19]، حيث يترافق الالتهاب عادة مع الترفع الحروري ويكون وحيد الجانب غالباً حيث يصيب المفاصل الكبيرة في الطرفين السفليين ويزول خلال أسبوع، يبدي فحص السائل الزليلي التهاباً عقيماً مع غلبة للكريات البيض

الداء النشواني عند مرضى FMF:

يعد تطور الداء النشواني أكثر العوامل أهمية في تحديد إنذار المرض، إن أهم سبب لتطوره هو ازدياد إنتاج بروتين SAA والذي يتم ضمن الكبد [25]، إن معدل حدوث الداء النشواني عند مرضى FMF بعمر 40 سنة أو أكثر قبل استخدام الكولشيسين هو 60-75% ويتناقص هذا المعدل بشكل ملحوظ في حال الاستخدام المنتظم للكولشيسين [26]، وجدت دراستان أجريتا في تركيا أن معدل حدوث الداء النشواني عند مرضى FMF 8.6-12.9% [20-27]، فعلى الرغم من أن FMF تحمل خطراً متزايداً لتطور الداء النشواني إلا أنه ليس كل مريض FMF سيطور داءً نشوانياً، إن معدل تطور الداء النشواني أكثر ارتفاعاً عند اليهود السفادريك بالمقارنة مع اليهود الأشكيناز، وهذا ما يؤكد دور الجينات في تطور الداء النشواني، وكذلك يختلف معدل تطور الداء النشواني بين أفراد الأتنية الواحدة الذي يقطنون مناطق جغرافية مختلفة، حيث أن معدل تطور الداء النشواني عند مرضى FMF الأرمن الذين يقطنون في أرمينيا 24% وعند الأرمن الذين يقطنون كاليفورنيا 0% [28]، وجدت العديد من الدراسات خطورة أكبر لتطور الداء النشواني عند الأفراد متماثلي اللواقح لطفرة M694V في الجين MEFV ومن عوامل الخطورة الأخرى لتطور الداء النشواني الجنس المذكور والقصة العائلية [27].

تتجمع الأنسجة الأميلودية عادة في الطحال والكبد والكلية أولاً ومن ثم في العديد من الأنسجة الأخرى مثل الخصيتين، الغدتين الكظريتين، السبيل الهضمي والجهاز العصبي [25]، يجب البحث عن الداء النشواني بشكل منتظم عند كل مرضى FMF بعد وضع التشخيص. إن خزعة النسيج المطلوبة عند كل مرضى FMF الذين لديهم بيبة بروتينية بين الهجمات، حيث تعد خزعة الكلية هي الاختبار

الأكثر حساسية ولكن الخطورة المتزايدة لحدوث النزف بسبب ترسب الأميلويد يؤدي إلى الحد من استخدامها، وعلى الرغم من أن خزعة المستقيم هي أقل حساسية إلا أنها أقل رصاً ويمكن أن تعد وسيلة تشخيصية بديلة. إن حساسية خزعة الكلية هي 88% وحساسية خزعة المستقيم 75% ومن الوسائل التشخيصية الأخرى خزعة نقي العظم وخزعة النسيج الشحمي، حيث أن حساسية خزعة نقي العظم مشابهة لحساسية خزعة المستقيم أما خزعة النسيج الشحمي فلا تملك حساسية عالية لوضع التشخيص [29-30-31].

العلاقة ما بين FMF والتهابات الأوعية:

وجدت الدراسات أن التهابات الأوعية مثل التهاب الشريان العديد العقيدي وفرقية هينوخ شونلاين ومتلازمة بهجت (بشكل أقل) أكثر شيوعاً عند مرضى FMF بالمقارنة مع الأشخاص السليمين [13].

العلاقة ما بين FMF والخصوبة أو الحمل:

وجدت إحدى الدراسات أن ثلث النساء اللواتي لديهن FMF وغير موضوعات على المعالجة يشكين من العقم [32]، في حين وجدت دراسة أخرى أن معدل حدوث العقم عند النساء المصابات واللواتي يتلقين معالجة بالكولشيسين أعلى من النساء السليمات [33]، وفي دراسة أخرى أجريت في إيطاليا كان معدل حدوث العقم عند النساء المصابات أعلى بضعفين من النساء السليمات وفسر ذلك غالباً بسبب الإباضة غير الكافية أو بسبب الالتصاقات البريتوانية [34]، وبحسب البيانات المنشورة في الأدب الطبي فإن النساء المصابات وخاصة غير المعالجات لديهن معدلات عقم أعلى من النساء السليمات إلا أن الإنجاب قد يتحقق وإن معدل تطور الالتصاقات البريتوانية قد ينخفض عند المعالجة بالكولشيسين [35]. إن معدل حدوث العقم هو أعلى أيضاً عند الرجال المصابين بالمقارنة مع الرجال السليمين وقد يعود ذلك إلى فشل الخصيتين

قد يفرض الكولشيسين ضمن الحليب أثناء فترة الإرضاع بحيث يصل إلى مستواه الأعظمي ضمن الحليب خلال 1-2 ساعة من الإعطاء، وعندما يصل الكولشيسين إلى الطفل فإنه يصل بنسبة 10/1 من الجرعة المعطاة ولا يؤدي إلى حدوث تأثيرات جانبية ولذلك يوصى باستمرار الرضاعة الطبيعية عند النساء المعالجات، ووجدت إحدى الدراسات أيضاً أن الرضاعة الطبيعية لا تؤدي إلى ازدياد تواتر الهجمات [40-41].

الفحوص المخبرية:

لا توجد فحوص مخبرية نوعية لتشخيص FMF حالياً، ففي الطور الحاد يرتفع كل من CRP والفيبرينوجين والأميلويد A خلال الهجمات. ومن بين هذه المشعرات يعد الـ CRP المشعر الوحيد الذي يرتفع في كل الهجمات تقريباً ويكون مترافقاً مع ارتفاع سرعة التثفل في 90 % ومع ارتفاع الفيبرينوجين في 60 % وارتفاع تعداد الكريات البيض في 50 % من الحالات. لقد وجد أن الألبومين لا يتبدل خلال الهجمات وعزي ذلك لقصر فترة الهجمات وأن تعداد الصفيحات يبقى ثابتاً خلال الطور الحاد، في حين وجدت بعض الدراسات أن ارتفاع البيليروبين (المباشر وغير المباشر) خلال الهجمات يحدث في 25 % من الحالات. قد توجد بيلة بروتينية ودموية عابرة بفحص البول والراسب خلال الهجمات [42-44].

التشخيص:

يوضع تشخيص FMF سريرياً، حيث أن الأشخاص ذوي الاثنية المشتبهة مع تكرار أعراض لهجمات من الحمى والتهاب المصلية لمدة 1-4 أيام هم أشخاص مشتبهون لوجود FMF. وضعت العديد من المعايير التشخيصية سابقاً إلا أن أكثر هذه المعايير استخداماً هي معايير Tel-Hashomer [45] ومعايير Livneh المبسطة [46].

في تكوين النطاف أو إلى تطور الداء النشواني الذي يؤثر أيضاً على اصطناع النطاف ولذلك يجب مراقبة تعداد النطاف عند الذكور المصابين في حال الرغبة بالإنجاب [36-37].

إن معدل حدوث الإجهاض العفوي قبل المعالجة بالكولشيسين 25-30 % بسبب تقلص الرحم التالي للحمى والتهاب البريتوان [33-36]، وكذلك فإن معدل حدوث الولادات الباكرة والإجهاض العفوية مرتفع عن المريضا المعالجات بالكولشيسين [38].

قد يؤدي الداء النشواني كذلك إلى إجهاضات عفوية وقد يسيء لوظيفة الكلية لذلك يقترح بعض الباحثين تجنب الحمل عند النساء المصابات بالنشواني [36]، حيث وجدت بعض الدراسات ازدياد معدل حدوث هجمات FMF خلال الحمل في حين وجدت دراسات أخرى تناقص معدل الهجمات خلال الحمل [35-39].

يملك الكولشيسين تأثيراً على الانتسام المنصف للخلايا وله دور في حدوث التثلل الصبغي عند أطفال النساء الموضوعات على المعالجة، حيث ينصح بعض الباحثين بإيقاف المعالجة بالكولشيسين قبل 3 أشهر من حدوث الحمل، في حين وجد باحثون آخرون أن معدل حدوث الإجهاض أعلى في حال عدم المعالجة وبالتالي يجب إجراء بزل للسائل الأمنيوسي خلال الشهر الخامس للحمل للبحث عن التشوهات الصبغة [35,36]، كذلك الأمر فإن الكولشيسين لا يؤثر على إفراز الهرمونات أو على عدد النطاف عند الرجال [36-37]، وبشكل عام وبحسب آخر التوصيات يجب الاستمرار بالجرعة المثالية من الكولشيسين عند النساء المعالجات خلال فترة الحمل دون الحاجة لإجراء بزل للسائل الأمنيوسي، أما عند الرجال فإن الكولشيسين لا يؤثر على تعداد أو على حركية النطاف ولا يملك تأثيراً ماسخاً للأجنة.

المعايير الكبرى	المعايير الصغرى
<p>فترات حمى متكررة مع التهاب مصليات (البريتوان، الغشاء الزليل أو الجنب) داء نشواني من نمط AA دون مرض مؤهب له. استجابة جيدة على الجرعات النظامية من الكولشيسين.</p>	<p>فترات حمى متكررة الحمى الشبيهة بالحمرة FMF عند قريب من الدرجة الأولى</p>
<p>التشخيص المؤكد: 2 معيار كبير و 1 معيار صغير، التشخيص المحتمل: 1 معيار كبير و 1 معيار صغير</p>	

Tel-Hashomer الجدول (2) معايير لتشخيص FMF

المعايير الكبرى	المعايير الصغرى
<p>- هجمات نموذجية متكررة (ثلاث من نفس النمط) التهاب بريتوان معمم - ألم صدري وحيد الجانب (التهاب جنب أو التهاب تامور) - التهاب مفصل وحيد (الورك، الركبة أو الكاحل) - حرارة معزولة - هجمات ألم بطني غير كاملة</p>	<p>- 1-2 هجمة غير كاملة تشمل ≤ 1 مما يلي: - الصدر - المفاصل - ألم بالساقين محرض بالجهد - استجابة جيدة على الكولشيسين</p>
<p>يتطلب تشخيص FMF وجود: 1 معيار كبير على الأقل أو 2 معيار صغير على الأقل الهجمات النموذجية يجب أن تتضمن كل مما يلي: متكررة (ثلاث هجمات على الأقل)، حمى (الحرارة عبر المستقيم $\leq 38^\circ$) ومدة الهجمة (12 ساعة حتى 3 أيام) الهجمات غير الكاملة (يجب أن تكون متكررة) وتختلف عن الهجمات النموذجية في صفة أو صفتين مما يلي: 1- الحرارة $> 38^\circ$ -2 فترة الهجمة أطول أو أقصر من الهجمات النموذجية (ولكن لا تستمر أقل من 6 ساعات أو أكثر من 7 أيام) 3- لا توجد علامات لالتهاب البريتوان أثناء الهجمات 4- هجمات موضوعة من الألم البطني 5- التهاب مفاصل في موقع آخر غير الورك أو الركبة أو الكاحل.</p>	

Livneh الجدول (3) معايير المبسطة لتشخيص FMF

استخدام الكولشيسين حقق هجوعاً كاملاً عند ثلثي الأطفال المعالجين وهجوعاً نسبياً عند الثلث المتبقي في حين حدثت الاستجابة المنخفضة عليه عند 5% من المرضى^[50-51]، عند مرضى الداء النشواني دون فشل كلوي نهائي يوصى باستخدام الكولشيسين بجرعة 1.5 ملغ/يوم أو أكثر في حال حدوث بيلة بروتينية^[52]، أما مرضى زرع الكلية يوصى باستخدام الكولشيسين بجرعة 2 ملغ/يوم دون أخذ الأعراض السريرية بعين الاعتبار، أما في حالات القصور الكلوي الانتهائي (GFR أقل من 10 مل/د) يجب خفض جرعة الكولشيسين بمقدار 50% بسبب احتمالية السمية بالكولشيسين^[49]. لقد وجدت إحدى الدراسات أن معظم الحالات التي يحدث فيها انخفاض في معدل الاستجابة للدواء فإن المرضى في الحقيقة يكونون غير ملتزمين بالدواء بشكل منتظم^[53]. في النهاية يجب استخدام الكولشيسين في معالجة مرضى FMF حتى في حال عدم خفض معدل النوب إلى المستوى المطلوب وعدم إيقافه لأنه يمنع تطور الداء النشواني.

لا توجد معالجة فعالة للهجمات وقد يقتصر ذلك على الراحة في الفراش أو إعطاء السيتمول أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، لقد وجد أن رفع جرعة الكولشيسين خلال الهجمات لا يقدم أي فائدة بل قد يؤدي إلى حدوث إسهال مما يزيد من شدة الأعراض الهضمية المرافقة^[49]، ومن المعالجات البديلة التي طرحت فقد وجد أن إعطاء الميتيل بيريدنيزولون بجرعة 40 ملغ وريدياً مرة واحدة خلال الطور البادري كان أكثر فعالية من الدواء الوهمي في تخفيف شدة الأعراض^[54]، لا توجد معالجات بديلة عن الكولشيسين في حالات المقاومة عليه ولكن يمكن لبعض الأدوية أن تغطي هذه الفجوة ومنها مجموعة الأدوية المضادة لـ IL-1 مثل Anakinra وهو من مناهضات مستقبلات IL-1 بشري الطبيعة يرتبط

في بعض الحالات قد لا يحقق المريض المعايير السريرية للتشخيص، وبالتالي يتم استخدام التشخيص الجيني من خلال البحث عن طفرات الجين MEFV عند الأشخاص الذين لديهم أعراض سريرية دون تشخيص مؤكد، في الدول التي يعد وجود FMF شائعاً فيها مع وجود نسبة مرتفعة من الحملة فإن وجود طفرتين في جين MEFV يوجه بشدة نحو FMF. وعلى أي حال يوصى بإعطاء الكولشيسين (1.5 ملغ/يوم) لمدة 6-12 شهراً في حال عدم وجود طفرات أو في حال وجود طفرة واحدة مع أعراض سريرية، ويوقف العلاج بعد ذلك ويجري تقييم للاستجابة، ففي حال وجود استجابة للمعالجة أو نكس للهجمات بعد إيقاف المعالجة يوجه بشدة نحو FMF، في حال عدم وجود أعراض سريرية ووجود طفرة أو طفرتان في جين MEFV عند البحث عنها لأسباب أخرى فإن ذلك لا يعد استجابياً للعلاج ولكن يجب متابعة الحالات الإيجابية ومراقبة تطور الأعراض السريرية^[47-48].

المعالجة:

إن الهدف من معالجة مرضى FMF هو:

- 1- معالجة الهجمات الحادة.
 - 2- منع حدوث الهجمات.
 - 3- تثبيط العملية الالتهابية المرافقة.
 - 4- منع تطور الداء النشواني أو إيقاف تطوره في بعض الحالات.
 - 5- علاج الأعراض السريرية الأخرى المرافقة.
- لا يوجد إجماع حول الجرعة المثالية من الكولشيسين، وبشكل عام فإن جرعة المرضى البالغين هي 1 ملغ/يوم على الأقل وتزداد إلى 1.5-2 ملغ/يوم عند المرضى الذين لديهم هجمات مستمرة، حيث يوصى باستخدامه كجرعة وحيدة أو تقسيم الجرعة في حال ظهور أعراض جانبية^[49]. وجدت إحدى الدراسات أن

إلى IL-1a و IL-1 beta، و Canakinumab وهو ضد وحيد النسيلة تجاه IL-1 beta^[55]، وجدت بعض الدراسات أن استخدام أضداد العامل المنخر للورم TNF فعالة في تقليل تواتر الهجمات عند المرضى غير المستجيبين للكولشيسين ووجدت دراسة أخرى أن استخدام Thalidomide وهو حاصر TNF له تأثير إيجابي على شدة الهجمات^[56]، مع الأخذ بعين الاعتبار ضرورة الاستمرار بالكولشيسين كعلاج صيانة أثناء تجريب الأدوية الأخرى.

References:

- 1- Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006;26:489–96. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-005-0074-3>.
- 2- Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N, Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int.* 2012;32:895–908. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1699-4>.
- 3- Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1998;25:2445–9.
- 4- Deltas CC, Mean R, Rossou E, Coști C, Koupepidou P, Hadjiyanni I, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) mutations occur frequently in the Greek-Cypriot population of Cyprus. *Genet Test.* 2002;6:15–21. <http://dx.doi.org/10.1089/109065702760093861>.
- 5- La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet.* 2003;11:50–6. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200916>.
- 6- Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol.* 2012;167:382–90. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04535.x>.
- 7- Gattorno M, Galeotti C, Caorsi R, Hentgen V. Autoinflammatory syndromes. In: Bijlsma JWJ, editor. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases.* 2012. pp. 372–89.
- 8- Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, Lucherini OM, Sebastiani GD, Vitale A, et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Ann Med.* 2012;44:664–73. <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2011.598546>.
- 9- Düzova A, Özen S. Ailevi Akdeniz ateşinin kliniği ve tanısı Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmünoloji Romatoloji. 2006;2:12–20.
- 10- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967;43:227–53. <http://dx.doi.org/10.10162-2990167%2867%9343-0002/>.

- 11- Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2006;33:1089–92.
- 12- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26:612–27. <http://dx.doi.org/10.1016/S00496-2980012%2896%0172->.
- 13- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1–11. <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000152370.84628.0c>.
- 14- Kasifoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med.* 2009;48:523–6. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1602>.
- 15- Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever--are they more frequent? *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:316–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.11.002>.
- 16- 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. <http://dx.doi.org/10.1007/s002610000006>.
- 17- Tweezer-Zaks N, Doron-Libner A, Weiss P, Ben-Horin S, Barshack I, Lidar M, et al. Familial Mediterranean fever and cryptogenic cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:355–62. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e31815be056>.
- 18- Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2594–604. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08784.x>.
- 19- Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1416–9. <http://dx.doi.org/10.1002-1529/3%2944:6%28200106%0131C1416::AID-ART2363%E3.0.CO%3B26->.
- 20- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1–11. <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000152370.84628.0c>.
- 21- 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. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/90.10.643>.

- 22- Tutar E, Yalcinkaya F, Ozkaya N, Ekim M, Atalay S. Incidence of pericardial effusion during attacks of familial Mediterranean fever. *Heart*. 2003;89:1257–8. <http://dx.doi.org/10.1136/heart.89.10.1257>.
- 23- Akpolat T, Akpolat I, Karagoz F, Yilmaz E, Kandemir B, Ozen S. Familial Mediterranean fever and glomerulonephritis and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2004;24:43–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-003-0329-9>.
- 24- Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, Pras M, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:791–5. <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2000.103048>.
- 25- Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012;12:14–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.016>.
- 26- Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci*. 1968;4:995–9.
- 27- Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2013 [Epub ahead of print]
- 28- Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:453–62. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792/00005-197411000>.
- 29- Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:268–97. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199807000-00005>.
- 30- Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arik N, Yasavul U, Turgan C, et al. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Kidney Int*. 1993;44:834–6. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1993.318>.
- 31- Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmun Rev*. 2012;12:31–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.019>.
- 32- Ismajovich B, Zemer D, Revach M, Serr DM, Sohar E. The causes of sterility in females with familial Mediterranean fever. *Fertil Steril*. 1973;24:844–7.
- 33- Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94:1186–91. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1987.tb02320.x>.

- 34- Cerquaglia C, Verrecchia E, Fonnesu C, Giovinale G, Marinaro A, de Socio G, et al. Female reproductive dysfunction in familial Mediterranean fever patients with and without colchicine treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S101.
- 35- Dotters-Katz S, Kuller J, Price T. The impact of familial Mediterranean fever on women's health. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67:357–64. <http://dx.doi.org/10.1097/OGX.0b013e318259ed3a>.
- 36- Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:916–9. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.10.916>.
- 37- Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;108:171–6. <http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115%2802%2900417-7>.
- 38- Ofir D, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;141:115–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.07.025>.
- 39- Nabil H, Zayed A, State O, Badawy A. Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32:756–9. <http://dx.doi.org/10.3109/01443615.2012.698667>.
- 40- Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1213–7. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390721>.
- 41- Milunsky JM. Breast-feeding during colchicine therapy for familial Mediterranean fever. *J Pediatr*. 1991;119:164. <http://dx.doi.org/10.1016/S0022-42981070%2805%3476>.
- 42- Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:79–81.
- 43- Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:746–50. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei279>.
- 44- Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:509–14.
- 45- Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol*. 1998;27:92–7. <http://dx.doi.org/10.1080030097498440949/>.

- 46- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1879–85.
- 47- Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1447–53. <http://dx.doi.org/10.1002/art.24458>.
- 48- Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14:477–98. <http://dx.doi.org/10.1053/berh.2000.0089>.
- 49- Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G, Furst DE, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:S77–86.
- 50- Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr.* 1989;148:636–41. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00441519>.
- 51- Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1991;34:973–7. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780340806>.
- 52- Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1804–11. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780371215>.
- 53- Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med.* 1992;116:426. http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-116-5-426_1.
- 54- Erken E, Ozer HT, Bozkurt B, Gunesacar R, Erken EG, Dinkci S. Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methyl-prednisolone infusion. *Joint Bone Spine.* 2008;75:370–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.10.004>.
- 55- Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol.* 2011;38:516–8. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100718>.
- 56- Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol.* 2011;21:684–90.