التليف الكيسي
Mucoviscidose
Cystic fibrosis

نعيمة أمنزوي[1]، أنس حفيف[2]، منال كاف[3]، فنة بولبير[4]، هناء النجاري[5]، أحمد عزيز بوصفيحة[6]

1 طبيبة اطفال، مختصة في الامراض التنفسية عند الاطفال، المسؤولة عن وحدة التليف الكيسي والقصاب (DDB) في قسم الامراض التعفنية والمناعية عند الطفل. مشفى عبد الرحيم الهاروشي، المستشفى الجامعي بن رشد. مختبر المناعة السريرية والإلتهاب والأرجية، كلية الطب والصيدلة، جامعة الحسن الثاني، الدار البيضاء، المغرب

2 مختبر المناعة السريرية والإلتهاب والأرجية، كلية الطب والصيدلة، جامعة الحسن الثاني، الدار البيضاء، المغرب.

3 مختصة في الترويض وحدة الأمراض التنفسية في قسم الامراض التعفنية والمناعية للطفل. مستشفى عبد الرحيم الهاروشي، المشفى الجامعي بن رشد.

4 رئيسة الجمعية المغربية لمرضى التليف الكيسي.

5 طبيبة مقيمة، البيولوجية الطبية، مشفى ابن سينا، جامعة محمد الخامس. الرباط

6 رئيس قسم الأمراض التعفنية و المناعية للأطفال، مستشفى الهاروشي، المستشفى الجامعي ابن رشد. مدير مختبر المناعة السريرية LICIA، كلية الطب والصيدلة، جامعة الحسن الثاني، الدار البيضاء، المغرب.

الاستاذة نعيمة أمنزوي

طبيبة اطفال،
مختصة في الامراض التنفسية
عند الاطفال.المسؤولة عن
وحدة التليف الكيسي
والقصاب (DDB) في قسم
الامراض التعفنية والمناعية عند
الطفل. مستشفى عبد الرحيم
الهاروشي، المستشفى الجامعي
بن رشد. مختبر المناعة
السريرية والإلتهاب والأرجية،
كلية الطب والصيدلة، جامعة
الحسن الثاني، الدار البيضاء،
المغرب

Abstract:

Cystic fibrosis is the most common serious genetic disease in the Caucasian population. It is caused by various mutations in the gene encoding the CFTR protein. In France, the F508 del mutation is the most common (80%). In Morocco, the consanguinity rate is around 25%. Genetic data suggest that the disease's prevalence is similar to that in Europe.

Clinical signs are primarily related to respiratory involvement, which is the main cause of morbidity and mortality. Diagnosis relies on the sweat test combined with molecular studies. Management is multidisciplinary, involving respiratory physiotherapy, anti-infective treatment, nutritional support, and protein therapy, which has revolutionized the disease's prognosis. The increasing number of diagnosed cases in Morocco in recent years should draw attention to the underestimated frequency of cystic fibrosis in the Moroccan population, emphasizing the need for early screening and structured follow-up in Cystic Fibrosis Resource and Competence Centers (CRCM).

مقدمة

يعد التليف الكيسي المرض الجيني الخطير الأكثر شيوعا بالمجتمع القوقازي، وينتقل حسب نمط وراثي متنحٍّ. يحدث هذا المرض بسبب طفرات مختلفة في الجين المتحكم ببروتين منظم عبر غشائي يدعى منظم التوصيل الغشائي للتليف الكيسي (CFTR)، والذي يساهم في نقل أيونات الكلوريد. لقد تم تحديد أكثر من 2000 طفرة إلى يومنا هذا. تعد الطفرة F508 الأكثر انتشارا (بحيث يحملها ما يقارب 80% من المرضى بفرنسا). يقدر حدوث هذا المرض بأوروبا ب 2000/1 إلى 4000/1.

لقد تم اعتبار هذا المرض منعدما أو نادر الوقوع بالمغرب لمدة طويلة. وهذا ما يفسر غياب معطيات إحصائية رسمية تعكس الصورة الحقيقية لهذا المرض ببلادنا. حاليا، هنالك تقدير قامت به دراسة جزيئية تفيد بأن معدل حدوث تليف كيسي بالمغرب قد يتراوح بين 1680/1 و4150/1، مقتربا بذلك من المعدل المسجل لدى المجتمع الأوروبي. منذ تطوير الوسائل التشخيصية، وخاصة اختبار العرق، شهدنا زيادة في عدد الحالات على مر السنين.

الفيزيولوجيا المرضية

يعتبر الشذوذ الجيني للبروتين المنظم للتوصيل الغشائي للتليف الكيسي (CFTR) مسؤولا عن انخفاض نفاذية الغشاء للكلور وزيادة امتصاص الصوديوم. مما يؤدي إلى تكوين مخاط جاف ولزج، وخلل في التصفية المَخاطية الهَدَبِيَّة. يسبب ركود مخاط سميك في الرئة إلى حدوث التهاب واستيطان بكتيري مزمن بالإضافة إلى إتلاف الحافظة الغضروفية للقصبات الهوائية التي تتوسع، فينتج عن ذلك انخماصات دقيقة وتوسعات قصبية.

تتطور الحلقة المفرغة بين الاحتقان والالتهاب والعدوى إلى متلازمة انسدادية مع انخفاض في معدلات التدفق الزفيري، وفرط الانتفاخ، وزيادة الحجم المتبقي وعلامات التمدد الصدري. يؤدي الانخفاض السنوي التدريجي في حجم الزفير الأقصى في الثانية (VEMS) بنسبة متوسطة تعادل 3%، إلى إصابة المريض بفشل تنفسي مختلط. يتموقع البروتين المنظم للتوصيل الغشائي للتليف الكيسي (CFTR) بظهارات متعددة، وهو ما يفسر المضاعفات الحشوية المتعددة للمرض والتي تصيب بالخصوص الرئة والبنكرياس. تختلف خطورة المرض وأعداد الأعضاء المصابة حسب نوع الطفرة الجينية.

التشخيص

يمكن احتمال التشخيص عند الوليد، بعد اختبار ما قبل الولادة أو عند ظهور أعراض معينة كعِلَّوصِ العِقْي أو تأخر العقي أو استمرار اليرقان أو في إطار وجود سوابق عائلية للتليف الكيسي، وعند الرضيع والطفل، بعد ظهور أعراض تنفسية كنوبات السعال المستمرة أوالاحتقان القصبي أو العدوى القصبية الرئوية المتكررة. يصاحبُ هذه الأعراضَ عادة إسهالٌ مزمن يتسبب في نمو غير كاف أو نقص الوزن. يمكن احتمال التشخيص كذلك عند تدلي المستقيم أو إصابة كبدية صفراوية (شحامة كبدية، تشمع، تَحَصٌّ صفراوي) أو في حالة داء السلائل الأنفي أو التهابات جيبية أنفية متكررة أو التهاب البنكرياس الحاد الناكس.

يهيمن الاعتلال التنفسي بشكل أساسي على الأعراض السريرية للتليف الكيسي، كما يمثل السبب الرئيسي للمراضة والوفاة. تحدث هذه الاعتلالات عند الرضع بنسبة تقارب 75% منذ السنوات الأولى للحياة. تكون الأعراض غير نوعية، وتتمثل في: نوبة سعال مستمر غالبا ما يكون منتجا للبلغم، والتهاب قصيبات ناكس مع احتقان قصبي وطرد بلغم قيحي مخاطي مستمر بين نوبتين حادتين.

تضم العلامات الشعاعية المبكرة عتامات خطية تعكس التوسع المحيطي للقصبات وتمددا رئويا مصحوبا بنُفاخ يهيمن على القواعد.

يتميز التليف الكيسي بعدوى قصبية بكتيرية مبكرة، تظهر غالبا منذ الأسابيع الأولى للحياة. تكون هذه العدوى حادة في البداية مع إمكانية القضاء على البكتيريا، ثم تصبح مزمنة في أغلب الأحيان مع بقاء البكتيريا رغم استعمال المضادات الحيوية.

يساهم الاعتلال الهضمي الناجم عن التليف الكيسي في تحديد مآل الحياة المتعلق بالمرض بنسبة أقل من الاعتلال الرئوي، ويلعب دورا رئيسيا في خطورة بعض الأنواع (علوص العقي والتشمع). كما يزيد من شدة الإصابة الرئوية بسبب سوء التغذية الذي يكون مسؤولا عنه إلى حد كبير. زيادة عل ذلك، فإن هذا الاعتلال الهضمي يساهم بشكل واسع في المراضة من خلال مجموعة من المظاهر السريرية المتكررة نوعا ما: كقصور البنكرياس خارجي الافراز (الذي يضم إسهالا دهنيا، آلأما بطينة ونقص في الوزن) وإرجاعا معديا مرئيا، ومتلازمة الانسداد المعوي القاصي. وقد تتأثر أعضاء أخرى مثل الكبد والقنوات الصفراوية التي قد تصاب بالركود أو التشمع الصفراوي، أو العظام والمفاصل، أو القنوات البولية والتناسلية بحيث أن 98% من الرجال المرضى مصابون بالعقم نتيجة عدم وجود القنوات الأَسْهَرية.

التشخيص الإيجابي

يقوم التشخيص الإيجابي على اختبار العرق الذي يشكل الفحص الأولي المعتمد من أجل تشخيص التليف الكيسي. يتمثل هذا الاختبار في قياس تركيز أيونات الكلوريد في العرق.

يُعتبر الاختبار إيجابيًا عندما تفوق قيمة الكلوريد 60 ميكرومول/لتر، ولكن يتعين تكرار الاختبار مرتين لتأكيد التشخيص. يعد التشخيص الجيني مكملا أساسيا لاختبار العرق.

يتم تحديد النمط الجيني بالبحث عن الطفرات الأكثر انتشارا. وفي حالة ما إذا كان هذا البحث سلبيا، يجب إجراء استقصاء مفصل للجين.

التدبير العلاجي

تعتمد التوصيات حاليا على إجماع الخبراء. يجب إدارة التدابير العلاجية من طرف مركز الموارد والكفاءات للتليف الكيسي، مما يسمح بإنشاء تعاون بين أخصائيي الأمراض المعدية وأمراض الجهاز الهضمي وأمراض الجهاز التنفسي وأمراض الأنف والأذن والحنجرة وعلم الأحياء والمعالجة الفيزيائية وعلم النفس والتغذية. تتم متابعة المرضى بمركز الموارد والكفاءات للتليف الكيسي شهريا لمدة ستة أشهر ثم كل ثلاثة أشهر أو أكثر بالنسبة للحالات الحرجة (عند إعلان المرض، أو في حالة الخطر).

عند كل استشارة، يجب إجراء اختبار سيتوبكتيري للبلغم وتقييم غذائي من طرف اختصاصي في التغذية وقياس تنفسي كلما أتيحت الفرصة.

يجب إجراء فحص سنوي يتضمن على الأقل: الأشعة الصدرية والاختبارات الوظيفية التنفسية وتخطيط الصدى الكبدي وفحص الأنف والأذن والحنجرة والتشبع الأوكسيجيني

والاختبار السيتوبكتيري للبلغم وعد الكريات الدموية والمخطط الرحلاني الدموي والاختبار الكبدي الشامل والتحليل المصلي لداء الرشاشيات والغلوبين المناعي E الإجمالي والخاص بداء الرشاشيات، بالإضافة إلى اختبار غذائي تام يضم على الخصوص استبيانا غذائيا وقياسا للفيتامينات A وE وD، وقياسا للخضاب الدموي الكليكوزي ونسبة البروترمبين وكمية الدهون في البراز في حالة فقدان الوزن ودراسة العمر العظمي. يتم اختبار تحمل الجلوكوز كل سنتين ابتداء من سن العاشرة. يوصى بإجراء فحص غير باضع للتشبع الأوكسيجيني كل ستة أشهر على الأقل بالنسبة للحالة المستقرة.

التدبير العلاجي للاعتلال التنفسي:

- **العلاج الطبيعي التنفسي:**

يجب تنفيذ العلاج الطبيعي حتى في حالة وجود أعراض خفيفة عند المريض. فهو يزيل الاحتقان من المسالك الهوائية. ويعد إسراع التدفق الزفيري التقنية المرجعية لذلك. كما يُوصى أيضًا باستخدام تقنيات أخرى كالنزح الذاتي أو التذبذبات باستخدام الرفرفة.

يختلف معدل تكرار العلاج الطبيعي وفقًا لمستوى خطورة الاعتلال التنفسي. يمكن تيسير عملية النزْح القصبي من خلال إنزيم دورناز ألفا القادر على نقص لزوجة إفرازات القصبات الهوائية، بواسطة شق الحمض النووي البكتيري عندما يكون خارج الخلية (في المخاط). وبالتالي، يُحسّن درناز ألفا من التصفية المخاطية الهدبية والإفرازات المخاطية أثناء السعال. وقد ثبتت فعاليته على نسبة حدوث نوبات عدوى قصبية رئوية إضافية، وعلى الحالة الغذائية عند المرضى الذين تزيد نسبة حجم الهواء الكلي في رئتهم عن 40%.

عمليا، تبلغ الجرعة اليومية الصباحية 2.5 مجم\يومي (mg/j)، وتليها جلسة نزح تنفسي بعد ساعة واحدة على الأقل. تعمل العوامل التناضحية أيضًا على تحسين التصفية المخاطية الهدبية من خلال تعزيز التميُّه المخاطي (مصل مالح مفرط التوتر [HSS] بنسبة 3 أو 7%). يساعد استخدامه ثلاث مرات في اليوم على تحسن قصير المدى في الوظيفة الرئوية. يُوصى باستخدامه عند الأطفال في سن التمدرس، بسبب نفعه طويل الأمد الذي لوحظ لدى البالغين فيما يخص الإصابة بالعدوى التنفسية الإضافية. حاليا، لا يقتصر العلاج الطبيعي على إزالة الاحتقان من القصبات الهوائية فقط، بل على عناية شاملة. تعتمد هذه الأخيرة على برنامج خاص يجمع بين العلاج التنفسي، وتقنيات إزالة الاحتقان، والنشاط البدني، وصيانة المفاصل والعضلات، والتربية العلاجية.

- **العلاج المضاد للعدوى:**

يظل حدوث العدوى القصبية الرئوية الإضافية المزمنة ثابتا أثناء التليف الكيسي. تظهر طرق جديدة للتحديد الجزيئي تنوعا بكتيريا كبيرا، يضم الجراثيم اللاهوائية ذات أصل بيئي والمتواجدة بتجويف الفم.

تتمثل البكتيريا السائدة في المرحلة الأولية بشكل أساسي في المكورات العنقودية الذهبية والمستدمية النزلية. تعد عدوى الزائفة الزنجارية مسؤولة إلى حد كبير عن التدهور الرئوي. يُعتبر التحري عن عدوى الرئة ضرورة مطلقة أثناء التدبير العلاجي للمريض منذ مرحلة التشخيص. فهو يؤدي إلى بدأ علاج مبكر بالمضادات الحيوية عن طريق الوريد أو الاستنشاق، ينتج عنه تحسن سريري كبير وتقليل للحمولة البكتيرية. يعتمد علاج العدوى على الجرثوم، وعلى اختبار حساسية المضاد الحيوي، وعلى الخطورة السريرية أو الوظيفية أو المتعلقة بالإصابة. يسمح السبيل الاستنشاقي بالحصول على تركيزات عالية بطريقة انتقائية وسريعة في الموقع المستهدف، بينما تكون السمية الدموية منخفضة. تُستخدم ثلاثة مضادات حيوية بشكل شائع عن طريق الاستنشاق، وتتمثل في التوبراميسين (TOBI®، مسحوق TOBI podhaler® الجاف)، الكوليميسين (نوع مستنشق ومسحوق جاف) والأزتريونام ليسين (Cayston®).

التدبير الغذائي والهضمي:

تعد الحالة الغذائية الجيدة عنصرًا رئيسيا في الحفاظ على رأس المال الصحي، وترتبط بشكل كبير بالمآل التنفسي والحياتي. لذلك يجب قياس الثوابت الأنثروبومترية (الوزن والطول على الأقل) بشكل منهجي، وحساب نسب "الوزن/الطول" و"الطول/العمر" عند الأطفال، وحساب مؤشر الكتلة الجسمية عند البالغين، في كل استشارة أو استشفاء. كما يجب القيام باستشارة غذائية سنوية على الأقل، بل وتقريب أجلها في حالة تدهور الحالة الغذائية. وينبغي كذلك البحث عن قصور في البنكرياس والذي يعرف بنسبة إيلاستاز تقل عن 200 ميكروجرام/جرام من البراز.

إذا كان هذا القياس طبيعيا، فإنه يجب تكراره في حالة ظهور علامات سريرية تشير إلى قصور البنكرياس (كالإسهال وتأخر النمو). يضم التدبير العلاجي الأمور التالية:

- مواصلة الرضاعة الطبيعية أو تركيبات الحليب التقليدية.
- الإسراع في تناول المكملات التي تضم مستخلصات البنكرياس.
- تناول مكملات الصوديوم.
- تناول مكملات الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون (A، D، E، K).
- إغناء الجسم بالسعرات الحرارية والبروتينات (عن طريق تركيبات محددة، أو إضافة الكربوهيدرات، أو الدهون، أو البروتينات) في حالة عدم استعادة الوزن.
- استخدام تركيبات محددة في حالات معينة، خاصة المعاناة المعوية (كعلوص العقي أو الاستئصال المعوي)، مع تفضيل تركيبة قائمة على حُلامة بروتينية.

المعالجة بالبروتين:

منذ بضع سنوات، تم تسويق ما يسمى بالعلاجات البروتينية، وهي طرق علاج جديدة تستهدف الآلية السببية للمرض، وتركز بشكل أساسي على تصحيح التشوهات الهيكلية والوظيفية للبروتين المنظم للتوصيل الغشائي للتليف الكيسي CFTR. وقد خضعت العديد من الجزيئات لتجارب سريرية متقدمة: إيفاكافتور (يحسن السعة الرئوية بشكل كبير)، ولومافاكتور، وتيزاكافتور ، وإليكساكافتور. لقد أظهرت توليفة ثلاثية من إيفاكافتور وتيزاكافتور وإليكساكافتور (كافتريو) فعالية ممتازة لدى المرضى متماثلي الزيجوت في الخَبْن الصبغي F508del، من حيث

تقليل الكلور في العرق، وتحسين وظائف الجهاز التنفسي، وانخفاض السَّوْرات السنوية، واستهلاك المضادات الحيوية.

التربية العلاجية للمريض:

وهي عبارة عن منهجية تهدف إلى تحسيس وتوعية وتعليم المرضى وأهاليهم وفقا لأعمارهم. كما أنها عملية مستمرة، مدمجة في الرعاية، تركز على المريض وتعزز استقلاليته. علاوة على أنها تساهم في تحسين صحة المريض وجودة حياته.

المآل

يختلف المآل من مريض لآخر. فهو يعتمد بشكل أساسي على الاعتلال التنفسي، والذي تحسن بشكل كبير بفضل عملية التحري عند حديثي الولادة في المراكز المتخصصة. ومن المحتمل أن يتغير بسبب ظهور علاجات بالبروتين أو الجينات.

إشكالية التليف الكيسي بالمغرب

يتم تشخيص التليف الكيسي بشكل محدود أو في وقت متأخر، كما يعتبر التدبير العلاجي ناقصا بشكل كبير لعدة أسباب:

- غياب سجل وطني خاص بالتليف الكيسي يصف الحالة الوبائية لهذا المرض.
- نقص الوسائل التشخيصية: فاختبار العرق ليس متوفرا إلا في عدد قليل من المختبرات الخاصة.
- انعدام الوسائل العلاجية: عدم توفُّر الأدوية، وخاصة بعض المضادات الحيوية، وإنزيمات البنكرياس، والفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون.
- قلة عدد خبراء التغذية المتخصصين في تدبير التليف الكيسي.
- عدم وجود مركز موارد وكفاءات خاص بالتليف الكيسي.
- عدم الاعتراف من قبل وزارة الصحة بكونه مرضا طويل الأمد.
- عدم وجود نظام تحري خاص بحديثي الولادة، علما أنه يمثل الطريقة الوحيدة لتحسين مآل المرض.

خاتمة

يعد التليف الكيسي مرضا نادرا، ويتميز بإفراز مخاط سميك غير طبيعي في العديد من الأعضاء. يمكن اكتشاف هذا المرض منذ الولادة بفضل اختبار غوثري.

يجب أن تلفت الزيادة في عدد حالات التليف الكيسي التي تم تشخيصها خلال السنوات الأخيرة في المغرب انتباه الأطباء والسلطات الصحية إلى معدل انتشار هذا المرض الذي لا يقدر بقيمته الحقيقية لدى المجتمع المغربي الذي يعرف ارتفاعا في معدل القرابة بين أفراده، بالإضافة إلى ضرورة تحري المرض عند حديثي الولادة والذي من شأنه وحده تحسين جودة ومدى الحياة لدى المصابين. كما أنه من المهم توفر سجل وطني للتلزج المخاطي بغية تقدير معدل انتشار هذا المرض وإجراء دراسات وبائية وجزيئية خاصة بالساكنة المغربية.

المراجع

1. Christiaan Yu , Tom Kotsimbos. Respiratory Infection and Inflammation in Cystic Fibrosis: A Dynamic Interplay among the Host, Microbes, and Environment for the Ages J. Mol. Sci. 2023, 24.
2. Noël S, Sermet-Gaudelus I. EMC Mucoviscidose: physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques - Pédiatrie 2019, 14.
3. Reix P, Matecki S, Fayon M. Atteinte respiratoire précoce chez les nourrissons atteints de mucoviscidose. Revue des maladies respiratoires 2016, Fev: 102-116.