

استخدام التوسيليزوماب في علاج داء ستيل عند البالغين/ سلسلة حالات Tocilizumab used in the treatment of Adult Still's Disease; Case series

نارام خليلي، عدنان أغيذ عزيز، ميسون قدسي

Naram Khalayli, Aghiad Aziz, and Maysoun Kudsi

كلية الطب، جامعة دمشق - دمشق، سورية

Faculty of Medicine, Damascus University

الملخص Abstract:

يُعد داء ستيل الكهلي مرضًا جهازيًا، وتمثل كل من الحمى اليومية والطفح الجلدي السلموني أكثر أعراضه وعلاماته نوعية و يستفاد منها في تشخيصه مع غياب استقصاءات أخرى مشخصة للمرض أكثر موثوقية. يتم تشخيص داء ستيل عند البالغين بعد استبعاد الأمراض الإنتانية والخبثية وتشمل العلاجات المتوفرة حاليًا مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، والأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض وغيرها، كما قد يستخدم التوسيليزوماب Tocilizumab، وهو مثبط للإنترلوكين 6، في تدبير الحالات غير المستجيبة والمعددة للعلاج إلا أنه لا يزال غير معتمد من قِبل إدارة الأغذية والأدوية (FDA). ركزت سلسلة الحالات هذه على فعالية التوسيليزوماب في علاج داء ستيل الكهلي. أبلغنا عن ثلاث حالات تم تشخيصها بداء ستيل الكهلي في سوريا وبدأنا في استخدام الخط الأول العلاجي، لكننا جربنا التوسيليزوماب في جميع الحالات بسبب فشل علاج الخط الأول وعلى مدار الأشهر الثلاثة التالية تم تحقيق استجابة سريرية ممتازة وعادت التحاليل المخبرية إلى وضعها الطبيعي دون حدوث تأثيرات جانبية خطيرة. كما تمت مقارنة نتائجنا مع نتائج الدراسات العالمية في هذا السياق.

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a systemic disease. The most specific symptoms and signs that can lead to diagnosis are quotidian fever and salmon-colored skin rash. As there is no specific investigation for the diagnosis, to diagnose AOSD it is important to exclude infectious and malignant disorders before their diagnosis.

Treatment includes non-steroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, and others. Tocilizumab, an interleukin-6 inhibitor, has been used in unresponsive and refractory cases of adult-onset Still's disease with success in many cases but it is still not FDA approved. This case series focused on the efficacy of Tocilizumab in AOSD treatment. We have reported three cases diagnosed with adult-onset Still's disease in Syria and started using the first-line treatment. However, due to the failure of the first-line treatment, we tried tocilizumab in all cases. Over the following three months, excellent clinical response was achieved, and laboratory tests returned to normal without serious adverse events. We also compared our results with global studies in this context.

الكلمات المفتاح Key words:

الحمى اليومية، المستحضرات الدوائية، التوسيليزوماب، داء ستيل الكهلي

Quotidian fever, biologics, tocilizumab, AOSD

المقدمة Introduction

من أن الفيزيولوجيا المرضية للداء لا تزال غير واضحة، قد تلعب العوامل الإنتانية والوراثية دورًا في ذلك (2). يمكن أن يتظاهر

يعد داء ستيل لدى البالغين Adult onset Still's Disease (AOSD) مرضًا "مناعيًا ذاتيًا" غير عائلي (1)، وعلى الرغم

تفعيل البالعات عند المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية وداء كاواساكي. معدل حدوث المتلازمة غير معروف إذ توجد مجموعة واسعة من المظاهر السريرية والمخبرية، وقد تبقى الهجمات المرضية دون تشخيص.

معايير الاستبعاد تشمل الحالات غير المشخصة بداء ستيل والتي لم تعالج بالتوسيليزوماب.

تصميم الدراسة: دراسة استباقية وحيدة المركز (المستشفى الطبي الحديث، دمشق، سورية)، وهي دراسة لسلسلة حالات وقد توافقت الإجراءات المطبقة على المشاركين مع المعايير الأخلاقية العلمية للبحوث ومع إعلان هلسنكي عام 1964 ولقد حصلنا على موافقة موقعة للنشر من جميع المرضى.

عرض الحالات

الحالة الأولى:

كهل متزوج يبلغ من العمر 44 سنة غير مدخن ليس لديه أية أمراض شخصية أو عائلية. تم قبوله في المستشفى الطبي الحديث في دمشق، سورية في كانون الأول من عام 2021 بشكوى تعب عام، حمى يومية بذروتين صباحية ومساءلية مستجيبة لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، وآلام مفصالية مع تورم بالركبتين والكاحلين منذ سبعة عشر يوماً، وقد كان استعراض باقي الأجهزة ضمن الطبيعي. أظهر الفحص السريري شحوب الملتحمة الجفنية وارتفاع درجة الحرارة 39.5 درجة مئوية، إيلام بجس المعصمين والمفاصل السنية السلامة والمفاصل بين السلامة الدانية والمرفقين والركبتين والكاحلين والقدمين، بالإضافة إلى تورم بالركبتين والكاحلين. أظهر فحص الجلد طفحاً جلدياً حمائياً بلون السلمون على الأطراف، بينما كان باقي الفحص السريري ضمن الطبيعي.

التحاليل المخبرية عند القبول: كريات الدم البيض 16.2 ألف كرية/ميكرو لتر (المجال الطبيعي: 4-11 ألفاً) مع 88.5% من العدلات (المجال 50-70%) و10% من الكريات اللغوية (المجال الطبيعي: 40-25%). كان الهيموغلوبين 8.1 غ/دل (الطبيعي: 14-18)، عدد الصفيحات الدموية 500000/مل (الطبيعي: 400000-1500000)، البروكالسيونين >5 نانوغرام/مل، مستوى الحديد في الدم 36مكغ/دل (الطبيعي: 176-65)، السعة الرابطة الإجمالية للحديد 178مكغ/دل (الطبيعي: 261-462)، فيريتين المصل 1800 نانوغرام/مل (الطبيعي: 300-12)، الألبومين 3.8 غ/دل (الطبيعي: 3.5-

المرض بمظاهر سريرية مختلفة مثل التعب والتهاب البلعوم، الحمى، الطفح الجلدي السلموني، الألم العضلي، الألم المفصلي، والتهاب المفاصل (1)، والتي تتشابه مع أعراض العديد من أمراض النسيج الضام، الأمراض الإنتانية والأورام الخبيثة (3). يشمل العلاج الدوائي استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) Drugs، بالإضافة إلى الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة لسير المرض (DMARDs) Modifying Anti Rheumatic Drugs في حالة عدم الاستجابة على الستيروئيدات، والأدوية البيولوجية الهدافية في الحالات غير المستجيبة والمعددة على العلاج بالأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة لسير المرض (4,5). وقد كان التوسيليزوماب، وهو مثبط لمستقبلات الإنترلوكين 6 (IL6)، فعالاً وساعد استخدامه في تخفيض جرعة الستيروئيدات السكرية. (6,7)

المواد والطرائق Materials and Methods

تم الإبلاغ عن ثلاثة حالات مشخص لديهم داء ستيل الكهلي (AOSD) المشخص بناء على معايير ياماغوتشي والمتضمنة ثلاثة من المعايير الرئيسية الكبرى (التهاب المفاصل < أسبوعين، الحمى < 39 درجة مئوية لمدة < 7 أيام، الطفح الجلدي المميز) واثنان من المعايير الصغرى (ارتفاع إنزيمات الكبد وسلبية العامل الرثوي و ANA). حيث يتطلب تشخيص AOSD وجود واحد من خمسة معايير كبرى، مع اثنين على الأقل من المعايير الصغرى (8) والتي نكست بعد العلاج البدئي بالستيروئيدات السكرية والأدوية المعدلة لسير المرض DMARDs لكن تم تطبيق العلاج بالتوسيليزوماب (Tocilizumab) (TCZ) لهذه الحالات المعددة على العلاج. عرفت الحالات المعددة على العلاج بأنها الحالات غيرالمستجيبة للجرعات العالية من الستيروئيدات السكرية (أكثر من 2 ملغ/كغ)، أو الحالات المعددة على الستيروئيدات، أو الحالات غير المستجيبة لمثبطات المناعة أودحت لديهم عدم تحمل دوائي، بالإضافة إلى الحالات ذات البداية الحادة المترافقة باضطراب وظيفة الكبد أو حالات المرضى الذين حدثت لديهم متلازمة تفعيل البالعات. تعد متلازمة تفعيل البالعات من المضاعفات المهدة للحياة لعدة أمراض روماتيزمية مزمنة. وتحدث بشكل شائع مع التهاب المفاصل الشبابي الجهازية مجهول السبب (داء ستيل). وُصفت متلازمة

الميثوتريكسات إلى 25 ملغ/أسبوع. بعد أسبوعين لم تحدث استجابة سريرية واستمر ارتفاع المشعرات الالتهابية ولذلك تم إعطاء المريض التوسيليزوماب تحت الجلد بجرعة 8 ملغ/كغ كل شهر والميثوتريكسات 15 ملغ أسبوعياً وخلال الأشهر الثلاثة التالية، تم تحقيق استجابة سريرية ممتازة حيث اختفت الحمى وزالت الآلام المفصليّة، وأصبحت مشعرات الالتهاب ضمن الحدود الطبيعية حيث تابع المريض العلاج بالتوسيليزوماب والميثوتريكسات (10 ملغ/أسبوع) وأوقف العلاج بالتوسيليزوماب Tocilizumab بعد 9 أشهر من العلاج لوصول المريض لحالة الهدأة وتابع العلاج بالميثوتريكسات (15 ملغ/أسبوع) دون ملاحظة أية آثار ضارة أو اختلالات خطيرة خلال فترة العلاج.

الحالة الثانية:

راجعت آنسة غير مدخنة تبلغ من العمر 38 عاماً العيادات الخارجية في المستشفى الطبي الحديث في دمشق، سورية، في شهر شباط عام 2021 ميلادية، بشكوى ألم بلعوم و وآلام عضلية وآلام مفصليّة معممة وحمى يومية (39-40) درجة مئوية مع ذروتين صباحية ومساءلية، ترافقت الشكوى مع طفح جلدي بلون السلمون على الجذع والطرفين السفليين منذ شهر من المراجعة. أظهر الفحص السريري شحوباً في الملتحمة، إيلاًماً في الورك الأيسر مع تحدد حركي، وتورماً في مفاصل الرسغين والركبة اليسرى دون تحدد حركي، بينما كان باقي الفحص السريري طبيعياً. أظهر التاريخ المرضي للمريضة معاناتها من ارتفاع توتر شرياني منذ عامين معالج ومضبوط بالبروبرانولول 50 ملغ يومياً، كما تبين معاناتها من اضطراب ثنائي القطب منذ 4 سنوات معالج بالكاربامازيبين 400 ملغ/يوم، بينما كانت القصة العائلية سلبية. كانت التحاليل المخبرية: كريات الدم البيض 17 ألف كرية/ميكرو لتر (الطبيعي: 4-11 ألف كرية) بنسبة 88% من العدلات (الطبيعي: 50-70%) و10% من الخلايا اللمفاوية (الطبيعي: 25-40%). كان الهيموغلوبين 9.1 غ/دل (الطبيعي: 12-16)، عدد الصفائح الدموية 560 ألف/ميكرو لتر (الطبيعي 150-400 ألف)، ESR 100 مم/ساعة (الطبيعي: 0-20)، CRP 64 ملغ/لتر (الطبيعي أقل من 6 ملغ/لتر)، مستوى الحديد في الدم 43 مكغ/دل (الطبيعي: 176-65)، TIBC 163 مكغ/دل (الطبيعي: 261-462)، وفيريتين المصل 2100 نانوغرام/مل (الطبيعي: 12-300)، ونتيجة باقي التحاليل المخبرية كالبروكالسيتونين، الألبومين، نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH)، ناقلات الأمين والتممة C3

5.5)، ناقلة أمين الألانين (ALT) 261 وحدة دولية/لتر (U/L) (الطبيعي: 5-7)، ناقلة أمين الأسبارتات (AST) 169 وحدة دولية/لتر (U/L) (الطبيعي: 8-48)، نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) 680 وحدة/لتر (الطبيعي 14-280 عند البالغين)، سرعة التثقل (ESR) 130 مم/ساعة (الطبيعي: 0-20) والبروتين الارتكاسي C (CRP) 245 ملغ/ل (الطبيعي: >6) بينما كان تحليل البول طبيعياً، كما أن نتائج زرع الدم و زرع البول سلبية. شملت التحاليل المناعية كلاً من العامل الروماتويدي، أضداد الببتيد الحلقي المضاد إليه السيترولين، Anti-Ro، anti-La، أضداد العدلات ضمن السيتوبلازما P-ANCA، و C-ANCA وقد كانت جميعها سلبية.

كان تحليل أضداد النوى (ANA) إيجابياً بشكل ضعيف عند التمديد 1/80. كانت المتممات C3-C4 ضمن الحدود الطبيعية. وكانت الاختبارات المصلية لالتهاب الكبد B والتهاب الكبد C وفيرس نقص المناعة المكتسب البشري غير ارتكاسية، وقد تم إجراء صورة أشعة سينية للصدر وتصوير للبطن بالأشعة فوق الصوتية وطبقي محوري متعدد الشرائح للصدر والبطن والحوض وكانت جميعها ضمن الطبيعي.

بناءً على التظاهرات السريرية والاختبارات المصلية، تم وضع تشخيص داء ستيل الكهلي، حيث استوفى المريض حسب معايير ياماغوشي ثلاثة من المعايير الرئيسية الكبرى (التهاب المفاصل < أسبوعين و الحمى < 39 درجة مئوية لمدة < 7 أيام، و الطفح الجلدي المميز) واثنان من المعايير الصغرى (ارتفاع إنزيمات الكبد وسلبية العامل الرثوي و ANA)، إذ يتطلب تشخيص AOSD وجود واحد من خمسة معايير كبرى، مع اثنين على الأقل من المعايير الصغرى (8). تم البدء بالعلاج بالنابروكسين 500 ملغ مرتين يومياً و 75 ملغ (1 ملغ/كغ) بريدينزون فمويًا وأظهر المريض تحسناً سريرياً ومخبرياً ملحوظاً بعد 10 أيام من العلاج. عند الخروج من المستشفى، استمر على ذات جرعة البريدنزون الموصوفة مع تخفيض تدريجي لها بمعدل 5 ملغ/أسبوع. بعد 8 أسابيع لدى وصول جرعة البريدنزون المستخدمة إلى 40 ملغ/يوم عادت الحمى (38.7)، التعب، الآلام المفصليّة، والاختبارات المخبرية: ESR 90 مم/ساعة، CRP 62 ملغ/دل، وفيريتين المصل 1250 نانوغرام/مل، وعليه رفعت جرعة البريدنزون إلى 75 ملغ/يوم وأضيف الميثوتريكسات بجرعة 10 ملغ/أسبوع الى الخطة العلاجية وبعد 4 أسابيع لم تحدث استجابة سريرية كافية لذلك رفعت جرعة

الاستمرار فقط في العلاج بالميثوتريكسات (10 ملغ/أسبوع).
دون حدوث آثار جانبية ضارة.

الحالة الثالثة:

راجع رجل غير متزوج غير مدخن يبلغ من العمر 58 عاماً العيادات الخارجية في المستشفى الطبي الحديث في دمشق، سورية، في تشرين الأول 2021 ميلادية، بشكوى تعب عام وألم بلعوم مع ألم عضلي وآلام مفصليّة معممة، وحمل يوميّة (39.8) درجة مئوية مع ذروتين صباحية ومساءلية، مصحوباً بطفح جلدي بلون السلمون على الجذع والأطراف منذ ستة أسابيع. كان المريض قد عولج بأنواع مختلفة من الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية. أظهر الفحص السريري شحوباً في الملتحمة الجفنية، وتورماً في المفاصل بين السلامية، مفاصل الرسغين، المعصمين، الركبتين و الكاحلين. كان باقي الفحص السريري طبيعياً. أظهر التاريخ المرضي للمريض معاناته من الداء السكري من النمط الثاني منذ عام واحد معالج بالكاناغلينفلوزين (canagliflozin) 300 ملغ/يوم والميتفورمين 500 ملغ مرتين يومياً. أما القصة العائلية فكانت إيجابية لارتفاع ضغط الدم والداء السكري. التحاليل المخبرية: كريات الدم البيضاء 15.7 ألف كرية/ميكرو لتر (الطبيعي: 4-11 ألف) مع نسبة 86% من العدلات (الطبيعي: 50-70%) و 12% من الخلايا الليمفاوية (الطبيعي: 25-40%). كان الهيموغلوبين 8.7 غ/دل (الطبيعي: 12-16)، وعدد الصفيحات الدموية 680000/مل (الطبيعي 400000-150000)، سكر الدم الصيامي 128 ملغ/دل (الطبيعي 100-70 ملغ/دل)، مستويات الخضاب السكري (HBA1C) >6.5 (القيم الهدفية: 5.7% إلى 6.4%) سرعة التثقل (ESR) 110 ملم/ساعة (الطبيعي: 0-20)، البروتين الارتكاسي سي (CRP) 69 ملغ/لتر (الطبيعي: >6 ملغ/لتر)، مستوى الحديد في الدم 49 مكغ/لتر (الطبيعي: 65-175)، السعة الإجمالية الرابطة للحديد 183 مكغ/دل (الطبيعي: 261-462)، فيريتين المصل 2400 نانوغرام/مل (الطبيعي: 12-300)، وكانت التحاليل المخبرية الأخرى مثل البروكالسيتونين، الألبومين، ناقلات الأمين، نازعة لاکتات الهيدروجين (LDH)، المتممة C3-C4 ضمن الطبيعي، وكان تحليل البول طبيعياً و زروع الدم والبول سلبية. أظهر تحليل جمع البول على مدار 24 ساعة بيّلة بروتينية 102 ملغ/24 ساعة (الطبيعي أقل من 150 ملغ/24 ساعة)، دون وجود بيّلة ألبومينية مجهرية، وكانت التحاليل المناعية سلبية والاختبارات

و C4 كانت طبيعية، كما كان تحليل البول ضمن الحدود الطبيعية وزرع الدم والبول سلبياً. كانت التحاليل المناعية والفيروسية سلبية، و كان تصوير الصدر بالأشعة السينية وتخطيط القلب الكهربائي وتصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية طبيعياً. كان تصوير الطبقي المحوري للصدر والبطن والحوض ضمن الطبيعي، لذلك تم استبعاد الأمراض المناعية والمعدية والأورام الأخرى. يعتمد التشخيص على وجود معيار كبير على الأقل من المعايير الخمسة الرئيسية و معيارين صغيرين على الأقل من معايير ياماغوتشي. كان لدى المريضة ثلاثة معايير رئيسية (التهاب المفاصل < أسبوعين و الحمى < 39 درجة مئوية لمدة أكثر من 7 أيام و الطفح الجلدي المميز) واثنين من المعايير الصغرى (التهاب البلعوم وسلبية العامل الرثياني (RF) و أضدادالنوى (ANA) (8)). طلبت استشارة نفسية لتقييم حالة الاضطراب ثنائي القطب لدى السيدة، كما تمت مناقشة إمكانية بدء العلاج بالستيروئيدات السكرية، فمن المعروف ترافق العلاج بالستيروئيدات السكرية بتأثيرات جانبية نفسية مثل نوبات الهوس. (9) وقد تم تأكيد تشخيص الاضطراب ثنائي القطب حسب معايير الدليل الإحصائي للاضطرابات النفسية الطبعة الخامسة (DSM-5) (10)، وأوصت الاستشارة النفسية بالاستمرار في تناول الكاربامازين بنفس الجرعة واستخدام الستيروئيدات السكرية بحذر. تم البدء بالعلاج بجرعة 0.5 ملغ/كغ (35 ملغ/يوم) من البريندينزون مما نجم عنه تحسن سريع في الحمى وآلام المفاصل، وتراجع عدد الكريات البيضاء والصفيحات الدموية مع انخفاض قيمة CRP بعد 15 يوماً من العلاج وخفضت جرعة الستيروئيد إلى 20 ملغ/يوم بعدها ترافق ذلك مع حدوث نكس للأعراض وتم عندها إضافة الميثوتريكسات 20 ملغ/أسبوع دون تحسن وبعد 15 يوماً تم البدء بالتوسيليزوماب Tocilizumab 8 ملغ/كغ/الشهر، بالتزامن مع العلاج بالميثوتريكسات 10 ملغ/أسبوع، وتخفيض جرعة الستيروئيدات إلى 5 ملغ/أسبوع حتى الإيقاف، وخلال الأشهر الثلاثة التالية تم تحقيق استجابة سريرية ممتازة، وكانت التحاليل المخبرية (خضاب الدم 12.4 غ/دل، كريات الدم البيض 6.400 كرية/ملم³، الصفيحات الدموية/235000 ملم³، ESR 16 ملم/الساعة الأولى، والبروتين الارتكاسي C (CRP) 3.8 ملغ/لتر). تابعت المريضة العلاج بالتوسيليزوماب والميثوتريكسات (15 ملغ/أسبوع) لمدة ستة أشهر وأوقف بعدها العلاج بالتوسيليزوماب Tocilizumab لوصول المريضة الى حالة الهدأة. وتم

مريضاً لكل 100000 نسمة. يلاحظ عموماً ذروتان عمريتان لتشخيص المرض الأولى بين عمر 25-16 سنة، والثانية بين 46-36 سنة، بالإضافة إلى النمط ذي البدء المتأخر من الداء (1,9). يصنف المرض إلى ثلاثة أنماط سريرية: أحادي، متعدد الحلقات، ومزمن (3,1). يتميز المرض بعاصفة السيتوكينات التي تتميز بالإنتاج المفرط للإنترلوكينات، الإنترفيرون IFN، والعامل المنخر للورم TNF. تحدد السيتوكينات السائدة الأنماط السريرية للمرض إذ ترتبط الإنترلوكينات IL1 β و IL4 و IFN- γ و IL10 و IL18 بشكل أكبر بالنمط الجهازى، بينما تعد TNF و IL17 و IL6 و IL23 أكثر ارتباطاً بنمط التهاب المفاصل المزمن (1,4,11). تشمل المظاهر السريرية المميزة للداء التهاب البلعوم، الحمى الذروية، التهاب المفاصل، والطفح الجلدي بلون السلمون، وتشمل المظاهر الأخرى إصابة الكبد، المظاهر القلبية الرئوية، الإصابات المهددة للحياة مثل متلازمة تفعيل البالعات (Macrophage Activation Syndrome) (MAS)، و التهاب الكبد الصاعق (1,12). أما التحاليل المخبرية المميزة فتشمل ارتفاع فيريتين المصل في 70% من الحالات، وهو يرتبط بفعالية المرض، إضافةً لارتفاع الكريات البيضاء، فقر الدم، وارتفاع الصفائح الدموية الارتكاسي (1,13). وعليه طور مرضانا الأعراض السريرية و التحاليل المخبرية النموذجية للداء. يشخص داء ستيل عادةً لدى البالغين (بعد نفي الأمراض المناعية الأخرى، والإنتانات، والأورام الخبيثة) (3) وفق معايير ياماغوتشي (8)، إذ يتطلب تشخيص داء ستيل الكهلي وجود واحد من خمسة من المعايير الرئيسية، بالإضافة إلى معيارين صغيرين. وتشمل المعايير الرئيسية التهاب المفاصل لأكثر من أسبوعين، الحمى أكثر من 39 درجة مئوية لمدة أكثر من سبعة أيام، الطفح الجلدي المميز السلموني المرافق للحمى على الجذع أو الأطراف، وزيادة عدد الكريات البيضاء، بينما تشمل المعايير الصغرى التهاب الحلق، تضخم العقد اللمفاوية، ضخامة الكبد أو الطحال، ارتفاع ناقلات الأمين و اللاكتات نازعة الهيدروجين، وسلبية العامل الرثوي وأضداد النوى. وقد تم تشخيص مرضانا على أساس معايير ياماغوتشي.

أما بالنسبة للعلاج فلا توجد توصيات خاصة للعلاج، إذ يشمل العلاج مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، الستيروئيدات السكرية، الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة لسير المرض، والأدوية البيولوجية (4). تعدّ الستيروئيدات السكرية الخط

المصلية للفيروسات غير ارتكاسية. كان تصوير الصدر بالأشعة السينية وتخطيط القلب الكهربائي وتخطيط صدى القلب طبيعياً. وكان التصوير المقطعي المحوسب للصدر والبطن والحوض طبيعياً، لذلك تم استبعاد الأمراض المناعية الأخرى والأمراض الإنتانية والخبثات. شخّصت الحالة بداء ستيل الكهلي وفق معايير ياماغوتشي؛ إذ استوفى المريض ثلاثة معايير كبرى (التهاب المفاصل أكثر من أسبوعين، حمى أكثر من 39 درجة مئوية لمدة أكثر من سبعة أيام والطفح الجلدي المميز) واثنين من المعايير الصغرى (التهاب البلعوم، سلبية العامل الروماتويدي (RF) وأضداد النوى (ANA) (9).

عولج المريض بالبريدنيزون 0.5 ملغ/ كغ (35 ملغ/ يوم) والميثوتريكسات 15 ملغ/ الأسبوع ولوحظ تحسن سريع في الحمى وتراجع في الآلام المفصلية، كما تحسنت نتائج التحاليل المخبرية بعد 15 يوم، ولكن أدى استخدام البريدنيزون إلى اضطراب مستويات السكر حيث ارتفع الخضاب السكري إلى أكثر من (7.5%)، ولذلك تم تخفيض جرعة الستيروئيد إلى 20 ملغ/يوم، مما أدى لمعاودة ظهور الأعراض للظهور، ولذلك تم البدء بالعلاج بالإنفليكسيماب (Infliximab 5 ملغ/كغ) في الأسبوع الأول وبعد أسبوعين وبعد أربعة أسابيع، مع عدم حدوث تحسن سريري. لذلك تم البدء بالعلاج بالتوسيليزوماب tocilizumab تحت الجلد 8 ملغ/ كغ/شهر، مع استخدام الميثوتريكسات 10 ملغ/ أسبوع، وتخفيض جرعة الستيروئيد إلى 5 ملغ/أسبوع حتى الإيقاف. وقد تحققت استجابة سريرية تمثلت بزوال الحمى والتعب والآلام المفصلية، واستجابة مخبرية خلال الأشهر الثلاثة التالية (خضاب الدم 12.4 غ/دل، كريات الدم البيضاء 6.400/م³، عدد الصفائح الدموية 235000/م³، سرعة التثقل 13 مم/الساعة الأولى، والبروتين الارتكاسي C 3.8 ملغ/ لتر). وتابع المريض العلاج بالتوسيليزوماب و الميثوتريكسات 10 ملغ/أسبوع، واستمر المريض في التحسن، ولم تكن هناك آثار جانبية أو سلبية خطيرة، وقد أوقف العلاج بالتوسيليزوماب بعد 6 أشهر بسبب الوصول إلى الهدأة وتمت متابعة العلاج بالميثوتريكسات، وقد تم التوقيع على الموافقة المستنيرة من قبل المريض.

المناقشة Discussion

وصف داء ستيل الكهلي لأول مرة في عام 1971 ميلادية، وهو داء يصيب كلا الجنسين بالتساوي، مع معدل وقوع 0.16

macrophage colony stimulating factor ومستقبلاته (GM-CSFR) (4). وتمثل خياراً علاجياً أكثر فعالية في تدبير الشكل المفصلي والأنماط الجهازية أو المزمنة من داء ستيل الكهلي، كما أنها فعالة في تدبير الحالات المعتمدة على الستيروئيدات السكرية، الحالات غير المستجيبة للستيروئيدات والأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة لسير المرض، وفي حالات متلازمة تفعيل البالعات. (4)

وقد ساعد العلاج البيولوجي في تحسن المظاهر السريرية والمخبرية وخفض جرعة الستيروئيدات السكرية، بالإضافة إلى ضبط المرض عند المرضى المقاومين للعلاج بالأدوية المعدلة للمرض المضادة للروماتيزم.

تمت الموافقة على مثبطات الإنترلوكين 1 ومثبطات الإنترلوكين 6 لعلاج الشكل الجهازى من التهاب المفاصل الشباني مجهول السبب، وقد أظهرت هذه الأدوية تحسناً سريرياً عند مرضى داء ستيل الكهلي لأنه يشترك في نفس الآلية المرضية مع الشكل الجهازى من التهاب المفاصل الشباني مجهول السبب.

مثل التوسيليزوماب المستحضر البيولوجي الوحيد المتاح في مستشفانا، لذلك وقع اختيارنا عليه علاوةً على ما تظهروه نتائج الدراسات السابقة حول فعاليته، إذ تؤدي مثبطات الإنترلوكين 6 (IL-6) مثل التوسيليزوماب (tocilizumab) والساريلوماب (sarilumab) إلى تأثيرات مضادة للالتهاب في مرضى داء ستيل الكهلي، حيث تزداد مستويات الإنترلوكين 6 في فترات فعالية المرض وفي الآفات الجلدية (4). تمت دراسة العلاج بالتوسيليزوماب عند مرضى داء ستيل الكهلي في عدة تقارير حالات وعدة دراسات مبنية على الملاحظة (Observational studies) شملت عدداً صغيراً من المرضى، وقد وجدت جميع تقارير الحالات بعد العلاج بالتوسيليزوماب في الحالات غير المستجيبة تحسناً ملحوظاً سريرياً شمل تراجع الآلام المفصالية والحمى، وتحسناً مخبرياً شمل عودة المشعرات الالتهابية إلى قيمها الطبيعية (6-7). وقد كانت سلسلة الحالات عبارة عن دراسات استعادية (Retrospective)، مثل دراسة Cipriani P التي شملت 11 مريضاً لديهم داء ستيل الكهلي، ولاحظت أن 63.6% و 81.8% من المرضى حققوا هدأةً في الشهر السادس والثاني عشر على التوالي، بينما توقف 72.7% من المرضى عن استخدام الستيروئيدات السكرية لأكثر من عام (15)، وكشفت دراسة Bannai E التي شملت 7 مرضى تحقق الهدأة لدى جميع المرضى، وتوقف 14.3% من المرضى عن استخدام

العلاجي الأول (14)، بينما تستخدم الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة لسير المرض (DMARDs) مثل الميثوتريكسات، الأزاثيوبرين، الليفلونوميد، والسيكلوسبورين في الحالات المقاومة للستيروئيدات، إلا أن فعاليتها محدودة (3). تقدر نسبة المرضى المقاومين للعلاج بالستيروئيدات والأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة لسير المرض بحوالي 17-32% ويحتاج ضبط المرض لديهم استخدام العلاج البيولوجي (14).

فيما يخص الحالات المدروسة لدينا، فقد دبر المريض الأول بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والستيروئيدات السكرية بدايةً، ثم تمت إضافة الميثوتريكسات إلى الخطة العلاجية بالنظر لاعتماد المريض على الستيروئيدات مع الوصول للجرعة القصوى من الميثوتريكسات دون استجابة، وعدت حالة المريض بالمعدلة للعلاج بالأدوية التقليدية المعدلة لسير المرض، في حين عانت المريضة الثانية من ارتفاع التوتر الشرياني والاضطراب ثنائي القطب، وقد تم تدبيرها باستخدام الستيروئيدات السكرية بحذر تخوفاً من تفاقم المرض النفسي، ومن ثم تم البدء بالميثوتريكسات دون تحسن، لذلك صُنفت بأنها مقاومة للعلاج. ولم نستخدم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية و/أو المسكنات البسيطة كالأسيامينوفين في هذه الحالة بسبب زيادة استقلاب الكاربامازيبين عند مشاركته مع الأسيامينوفين والإيبوبروفين. أما حالتنا الثالثة فكانت مصابة بالداء السكري الذي كان مضبوطاً بشكل جيد قبل البدء بالعلاج بالستيروئيدات السكرية. لم يوصى باستخدام كل من الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين لتدبير الحالة بالنظر لتدبير السكري لدى المريض باستخدام الكاناجليفلوزين، لذلك تم البدء بالميثوتريكسات، لكن سحب الستيروئيدات السكرية كان غير ممكن بالرغم من العلاج بالميثوتريكسات لذلك تم عدّ الحالة مقاومة للعلاجات التقليدية بالأدوية المعدلة لسير المرض المضادة للروماتيزم. ثم تم النظر في العلاج بالتوسيليزوماب في هذه الحالات المقاومة للعلاجات التقليدية.

يعدّ العلاج البيولوجي أحد العلاجات الهدافية التي تستهدف بروتينات التهابية مثل الإنترلوكين 1 بيتا $IL1\beta$ ، العامل المنخر الورمي ألفا (TNF- α)، الإنترلوكين 18 (IL18)، مستقبل الإنترلوكين 1 (IL1R)، الجانوس كيناز (Janus Kinase) (JAK)، مستقبلات العامل المنخر الورمي 2 (TNFR2)، Kinase، CD20، CD80/CD86، عامل تحفيز مستعمرات الخلايا المحببة والبلاعم (GM-CSF) Granulocyte-

لسير المرض (23). وقد حدثت الأعراض الجانبية التالية عند المرضى المعالجين: إبتانات شديدة لدى 5 مرضى (مريضان من دراسة Ortiz-Sanjuán F، وثلاث مرضى من دراسة Kaneko Y (22,23)، خلل في وظائف الكبد والتخثر لدى مريض من دراسة Li T (22)، وصدمة تأقية لدى مريض من دراسة Kaneko Y (23). وقد كانت الاستجابة ممتازة بعد استخدام التوسيليزوماب في حالتنا الثلاث، وقد كانت محددات دراستنا هي العدد الصغير من المشاركين إضافة إلى كونها دراسة وحيدة المركز. في المقابل، كانت هذه هي أول سلسلة حالات حول هذا الموضوع في سوريا وكانت النتائج مشابهة للدراسات العالمية. علاوة على ذلك، تدعم هذه الدراسة نتائج الدراسات العالمية الأخرى حول إمكانية استخدام التوسيليزوماب كدواء معتمد عند مرضى داء ستيل الكهلي.

الاستنتاجات Conclusions

كان استخدام التوسيليزوماب فعالاً في حالتنا، مع استجابة استمرت لأكثر من سنة، وقد كانت حالتنا هي الأولى في سوريا التي استخدم فيها التوسيليزوماب كخط علاجي عند مرضى داء ستيل الكهلي وهذا يعزز النتائج العالمية حول فعالية التوسيليزوماب في علاج داء ستيل الكهلي.

المراجع References

- 1- Steffi Thomas et al Adult-Onset Still's Disease: A Case Report and Review of Current Therapeutic Options. *Cureus* 2022; 14(3):22743. PMID:35382210.
- 2- Meng-Yan Wang et al. Pathogenesis, disease course, and prognosis of adult-onset Still's disease: an update and review. *Chin Med(Engl)*. 2019 Dec 5; 132(23):2856-2864.
- 3- Petros Efthemiou et al. Adult-Onset Still's Disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and needs in the era of targeted therapies. *Semi Arthritis Rheum*. 2021; 34175791. PMID
- 4- Yuning Ma et al. Current and emerging biological therapy in adult-onset Still's

الستيروئيدات السكرية لأكثر من عام (16)، كما بينت دراسة Nishina N التي تضمنت 10 مرضى تحسن الأعراض الجهازية لدى 100% من المرضى، وتحسن الآلام المفصالية لدى 80% من المرضى. (17) أخيراً دراسة Song ST التي شملت 22 مريضاً استجابة جيدة لدى 50% من المرضى في ستة أشهر، ولدى 64.3% من المرضى بعد 12 شهراً (18). في المقابل، لم تتفق الدراسات بالجرعات المستخدمة وتواترها، حيث تم استخدام التوسيليزوماب بجرعات 4 أو 8 ملغ/كغ كل أربعة أسابيع، لكن جرعة 8 ملغ/كغ كل أربعة أسابيع كانت الجرعة المستخدمة في معظم الدراسات بما فيها دراستنا. تكررت آثار جانبية للعلاج بالتوسيليزوماب في عدة دراسات، إذ سجلت متلازمة تفعيل البالعات لدى مريضين في دراسة Bannai E (16). في المقابل، لم تظهر أية من الحالات المشاركة في دراستنا أي آثار ضارة لاستخدام التوسيليزوماب. كانت الدراسات الاستيعادية المبنيّة على الملاحظة (Observational Retrospective) قليلة، مثل دراسة Puéchal X التي شملت 14 مريضاً، وأظهرت تحقق الهدأة لدى 57.1% من المرضى خلال ستة أشهر، وتحسن الأعراض الجهازية لدى 85.7% من المرضى، كما تم تخفيض جرعة الستيروئيدات السكرية لدى 50% من المرضى إلى ≥ 10 ملغ/يوم في غضون عام (19)، ووجدت دراسة Elkayam O التي شملت 15 مريضاً تحسن الألم المفصلي لدى 97.1% من المرضى، بينما تحسنت الحمى بنسبة 58.8% من المرضى وتم إيقاف البريدنيزولون لدى 60% من المرضى (20). بينما بينت دراسة Ortiz-Sanjuán F التي شملت 34 مريضاً عولجوا باستخدام جرعات مختلفة من التوسيليزوماب تحسناً في الألم المفصلي لدى 86.7% من المرضى، وتحسناً في الطفح الجلدي لدى 58.5% من المرضى، وتراجعاً في الضخامات العقدية اللمفية لدى 29.4% من المرضى، كما كانت جرعة البريدنيزولون أقل من 7.5 ملغ/يوم لأكثر من عام عند هؤلاء المرضى (21)، وقد أظهرت دراسة Li T التي شملت 8 مرضى بعد ستة أشهر من العلاج بالتوسيليزوماب غياب الحمى لدى 75% من المرضى، وهجوع التهاب المفاصل لدى 100% من المرضى (22). وأخيراً، كشفت دراسة Kaneko Y التي شملت 27 مريضاً تحسن الأعراض الجهازية وخفض جرعة البريدنيزولون بعد ستة أشهر من العلاج في مجموعة المرضى الذين تلقوا العلاج بالتوسيليزوماب بالمقارنة مع مجموعة المرضى الذين تلقوا العلاج بالأدوية التقليدية المعدلة

- 13- Andrés Eduardo Prieto-Torres. Adult Onset Still's disease (AOSD): A rare condition with a classic clinical presentation. case report. *Case Reports* 2020;6(2). DOI:<https://doi.org/10.15446/cr.v6n2.8348>
- 14- Ruscitti Piero et al. Managing Adult-onset Still's disease: The effectiveness of high-dosage of corticosteroids as first-line treatment in inducing the clinical remission. Results from an observational study. *Medicine*: April 2019 - Volume 98 - Issue 15 - p e15123. doi:10.1097/MD.00000000000015123
- 15- [Paola Cipriani](#) et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin Rheumatol.* 2014 Jan;33(1):49-55. doi: 10.1007/s10067-013-2381-5. Epub 2013 Sep 5.
- 16- Bannai E, et al. Successful tocilizumab therapy in seven patients with refractory adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* 2016;26:297–301. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 17- Nishina N. et al. The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset Still's disease: a retrospective, single-center study. *Mod Rheumatol* 2015;25:401–4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 18- Song ST. et al. Efficacy of tocilizumab therapy in Korean patients with adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective study of 22 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:S64–S71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 19- [Xavier Puéchal](#). Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan;63(1):155-9. doi: 10.1002/acr.20319.
- 20- Elkayam O, Jiries N, Dranitzki Z. et al. Tocilizumab in adult-onset Still's disease. *Rheumatology(Oxford)*2021Sep;60(9):3986-4000.
- 5- Sfriso P, Priori R, Valesini G, et al. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol.*2016;35(7):1683–1689. doi:10.1007/s10067-016-3308-8.
- 6- Nagalli S, Sharma A, Shankar Kikkeri N, Sherif N. A Case Report on Adult-Onset Still's Disease Successfully Treated With Tocilizumab: A Brief Review on its Safety and Efficacy. *Cureus.* 2020 Aug 28;12(8):e10098. doi: 10.7759/cureus.10098. PMID: 33005519; PMCID: PMC7522176.
- 7- Santos Castañeda et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease. *Expert Opinion on Biological Therapy* ISSN: 1471-2598 (Print) 1744-7682 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/iebt20>.
- 8- Yamaguchi M et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992 Mar;19(3):424–430.
- 9- Yvonne Lu, et al Steroid-induced psychiatric symptoms: What you need to know. *Current Psychiatry.* 2021 April;20(4):33-38 | doi:10.12788/cp.0104.
- 10- American Psychiatric association (2013), *Bipolar and related disorders, in diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*, pages:123-126.
- 11- Inoue N et al. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis *Clin Immunol.* 2016;169:8–13.
- 12- Frédéric Muench et al. Macrophage activation syndrome in a patient with adult-onset Still's disease following first COVID-19 vaccination with BNT162b2. *BMC Rheumatol*2021;5:60.

disease: the Israeli experience. *J Rheumatol* 2014;41:244–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 21- Francisco Ortiz-Sanjuán. Efficacy of Tocilizumab in Conventional Treatment–Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Retrospective Open-Label Study of Thirty-Four Patients. *Arthritis and Rheumatology* 2014. <https://doi.org/10.1002/art.38398>
- 22- Li T, Gu L, et al. A pilot study on tocilizumab for treating refractory adult-onset Still's disease. *Sci Rep* 2017;7:13477. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 23- Kaneko Y, et al. Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1720–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]