

# דיון קליני: חום ממושך בעידן המודרני - יותר שאלות מתשובות

תקציר:

במאמר זה, מובאת פרשת חולה שעבר אירועים נשנים של חום מסיבה לא ברורה. הוא עבר במחלקתנו בירור למחלות אוטואינפלמטוריות באמצעות בדיקת next generation sequencing – הבדקת 26 גנים המתוארים כקשורים בתסמונות אלו. פרשת החולה מדגימה את היתרונות והחסרונות של בדיקה זו.

עמית דרוין<sup>1</sup> יעל שנער<sup>2</sup>

<sup>1</sup>היחידה הריאומטולוגית ומחלקה לרפואה פנימית ו, <sup>2</sup>המעבדה לאבחון מחלת קדחת ים תיכונית ומחלות אוטואינפלמטוריות אחרות, מכון הילר, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן

מילות מפתח:

מחלת חום התקפית; מחלות אוטואינפלמטוריות; קדחת ים תיכונית.

Next generation sequencing; Fever of unknown origin; FMF; autoinflammatory diseases; Periodic fever .KEY WORDS

## הקדמה

בירור חום ממקור לא ידוע מציב אתגר רפואי. עם התקדמות הטכנולוגיות הרפואיות, עומדים בידי הרופאים כיום כלים מתקדמים לאבחון הסיבה למקור החום. בפרשת חולה זו, אנו מדווחים על בירור רפואי של התקפי חום ממושכים שבו נעשה שימוש בטכנולוגיית next generation sequencing בסוגיית מחלה אוטואינפלמטורית, ומרחיבים אודות השימוש בשיטה זו.

## מפרשת החולה

גבר בן 74 שנים, עם רקע של סוכרת ויתר לחץ דם מאוזנים, לקה באירועי חום לסירוגין, בהזעת לילה ובירידה במשקל של כ-10 ק"ג. בירור מקיף למחלות זיהומיות לא העלה דבר. בדיקות לממאירות לרבות אנדוסקופיות וטומוגרפיה מחשבית כלל גופית, לא הניבו ממצאים משמעותיים. במרוצת הזמן נוספו לאירועי החום תסמינים של פקקת בוורידי הרגליים העמוקים, תיפרחת כתמית ומספר אירועים של תפיחות סביב ארובות העיניים שחלפו כעבור מספר ימים. בירור לקרישיות יתר, כולל נוגדנים כנגד פוספוליפידים, פורש כשלילי. בביופסיה שנלקחה מהתפרחת בעור הודגמה הסננה שטחית ועמוקה של לימפוציטים ואאוזינופילים בודדים ותוצאתה סוכמה כלא סגולית (non specific). בטומוגרפיה של ארובות העיניים הודגם עיבוי שרירים חוץ עיניים עם הסננה בולטת של השומן סביבם ומעורבות של בלוטת הדמע. בביופסיה מאזורים אלה הודגמו רקמת שומן ובלוטת דמע תקינות. ההסתמנות בעין חלפה ללא טיפול כעבור מספר שבועות. בשלב זה בוצע PET-CT בשאלה של ממאירות סמויה או מחלה דלקתית של כלי דם, שפורש כשינויים בצורת פסיפס בפסגות הריאות וקשרי לימפה מוגדלים עד 1 ס"מ בלבד, בתחנות שונות. הכבד והטחול היו בגודל תקין, ללא קליטת יתר ואילו בלשד העצם הודגמה קליטה מודגשת המתאימה לתהליך תגובתי. במעבדה – אנמיה קלה עם המוגלובין 12 ג'ד"ל, אאוזינופיליה עד 900 /מ"ל, סמני דלקת מוגברים, תפקודי כבד

תקינים, פריטין מוגבר עד כ-1200 ננוגרם/מ"ל בשיא, תרבויות וסרולוגיות זיהומיות שליליות. לא נמצאו נוגדנים כנגד גרעין ומרכיבי וכן נוגדני ANCA. רמות angiotensin converting enzyme ורמות IgG4 בנסיוב היו תקינות. באלקטרופורזה של חלבונים הודגמו מספר פסי השקעה קטנים שלא ניתנים לאפיון. לא נמצא חלבון בנסיג'ונס בשתן ורמות C1 esterase היו תקינות. לאחר שנה של מחלת חום התקפית וללא מימצאים ברורים כמתואר, הוחל טיפול בפרדניזון במינון יומי של 40 מ"ג תוך שיפור קליני מהיר, אך נצפתה התלקחות מחודשת כשמינון הפרדניזון הופחת בהדרגה ל-15 מ"ג. שוב הופיעו תסמינים של חום, ירידה במשקל והזעות לילה. מדדי הדלקת נסקו, הפעם בליווי ירידה במספר התאים הלבנים והאדומים. בבדיקת לשד עצם לא הודגמה ממאירות, אך נמצאה טריזומיה 8 בחלק מהתאים – ממצא פתולוגי שאינו סגולי ויכול להופיע בתסמונת מיאלודיספלסטית, בממאירויות המטולוגיות ובמחלות שונות. בשאלה של hemophagocytic natural killer lymphohistiocytosis (HLH) נבדקה פעילות תאי שנמצאה תקינה ונבדקו רמות קולטנים ל-IL-2 (IL-2) שהיו אף הן תקינות.

בשלב זה, הופנה המטופל להערכה של מחלה אוטואינפלמטורית. בוצעה בדיקת next generation sequencing (NGS) הבדקת 26 גנים המתוארים כקשורים בתסמונות אלו. נמצאו מספר וריאנטים חריגים: נמצאה מוטציה בודדת בגן האחראי לקדחת ים-תיכונית משפחתית, ה-Mediterranean MEFEV fever gene, מסוג V726A. מוטציה זו שכיחה ביהודי עיראק והיא קשורה, במצבה ההומוזיגוטי במחלת קדחת ים תיכונית טיפוסית עם התקפי חום ודלקת מעטפות המתפתחים בשני העשורים הראשונים לחיים [1]. הגם שבמצב הטרזויגטי המוטציה עשויה לגרום לתסמיני קדחת ים תיכונית, במקרה דנן מדובר בהתקפי חום ממושכים שהחלו בעשור השמיני לחיים, תמונה מאוד לא טיפוסית לקדחת ים תיכונית. בנוסף נמצאה מוטציה בודדת מסוג V198M בגן NLRP3 האחראי לתסמונת ה-Cryopyrin associated periodic fever syndromes (CAPS). המשמעות של מוטציה זו שנויה במחלוקת, מאחר

הקשור ב־CAPS, העשויה לשנות את הפנוטיפ של מחלות אוטואינפלמטוריות שונות, כולל קדחת ים תיכונית [2]. במכלול גנטי מורכב זה, ראוי לבחון אם הגנים האוטואינפלמטוריים המעורבים מתכנסים למסלול אינפלמטורי זהה, שכן סך פעילות הוריאנטים הלא פתוגנים במובהק עלול להסתכם בקיום רמת IL1b פתוגנית. NLRP3 הוא מרכיב מרכזי באינפלמזום שיעקר פעולתו הוא שחרור IL1b פעיל מתאים מילואידים, וניסיונות *ex vivo* הדגימו פעילות גבוהה מהנורמה באינפלמזום הוריאנטי V198M בשורת תאים מונוציטיים [4]. ל-LPIN2 תפקיד מווסת בפעילות אינפלמזום זה [5]. לאינפלמזום הפירין תפקוד המולוגי המסתכם אף הוא בשחרור IL1b פעיל ורמת IL1b נמצאה גבוהה במודל עכברי הומוזיגוטי למוטציה V726A [6].

## לסיכום

פרשת החולה במאמרנו מדגימה היטב את היתרונות והחסרונות בבדיקת ה־Next generation sequencing – מחד גיסא, ניתן בבדיקה זו לקבל במרוכז מידע גנטי רב על מוטציות בגנים שונים, אשר מחירה הולך ויורד וזמינותה הולכת ועולה. מאידך גיסא, פענוח משמעות הבדיקה אינו תמיד פשוט ומחייב היכרות עם המוטציות השונות על בורין. בפרשת החולה במאמרנו ניתן לטעון, כי לנוכח משלב המוטציות, יש לחשוך במחלה אוטואינפלמטורית לא ספציפית, אך לא ניתן להגיע לאבחנה חד משמעית של מחלה שכזו. נשאלת השאלה: האם לנוכח תוצאות אלו יש מקום להתקדם לטיפולים מתקדמים דוגמת חוסמי IL-1, כאשר באבחנה המבדלת נותרת גם שאלה של ממאירות שעדיין לא התגלתה. לשם כך נדרשים מחקרים נוספים בעתיד. ●

### מחבר מכותב: עמית דרוין

היחידה הריאומטולוגית

מרכז רפואי שיבא, תל השומר 52621

טלפון: 03-5308060

פקס: 03-5308074

דוא"ל: amit.druyan@sheba.health.gov.il

שהיא תוארה באוכלוסיות בריאות בשכיחות גבוהה, ועל כן הועלתה השערה כי זהו וריאנט חסר משמעות קלינית. עם זאת, V198M תוארה גם במטופלים עם מחלות אוטואינפלמטוריות שונות בעלות ביטויים קליניים מגוונים. על כן עלתה המחשבה, כי מוטציה זו עשויה להחמיר או לשנות את הפנוטיפ של המחלות האוטואינפלמטוריות [2]. יתר על כן, בסדרה שכללה 19 מטופלים עם מוטציה זו, תוארה תגובה מצוינת לטיפול בחוסמי IL-1 ב־18 מתוכם [2]. בנוסף לשתי מוטציות אלו, נמצאו בבדיקת ה־NGS של המטופל שלושה וריאנטים מסוג MISSENSE בגנים שונים – מוטציה בגן ה־LPIN2 הקשור לתיסמונת מג'יד (Majeed) – (Majeed) chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia; מוטציה בגן ה־IL10RA הקשור במחלת מעי דלקתית, כזו המתפתחת מוקדם מאוד; ומוטציה בגן TNFRSF11A הקשור במחלות עצם. שלושת הווריאנטים הללו טרם דווחו בהקשר קליני, ועל כן הם מסווגים כווריאנטים שמשמעותם הקלינית אינה ידועה (VOUS) (Variant of unknown clinical significance).

## דיון

אנו מדווחים במאמר זה על מטופל עם מחלת חום התקפית המגיבה לטיפול בסטרואידים, אשר החלה בעשור השמיני לחייו. לאחר שבבירור נרחב לא נמצאו ממאירות או זיהום, הוחלט לבצע בירור למחלה אוטואינפלמטורית.

בעוד שמאפייני מחלתו של המטופל עשויים להחשיך למחלה אוטואינפלמטורית (התקפים של חום ודלקת), הרי שגיל התחלת המחלה פחות אופייני ותסמיניו אינם מתאימים לאחת התסמונות האוטואינפלמטוריות המוכרות. אם כך, האם זוהי אכן מחלה אוטואינפלמטורית? בבדיקה הגנטית נמצאה מוטציה אחת שתוארה כגורמת למחלה אוטואינפלמטורית טיפוסית גם במצבה ההטרוזיגוטי (V726A בקדחת ים תיכונית) [3]. אולם ההסתמנות הקלינית (גיל הפועה, משך התקפים, תגובה לסטרואידים ולא לקלכיצין) והאפידמיולוגית (מוצא, היעדר אנמנזה משפחתית) אינה תומכת באבחנה של קדחת ים תיכונית. לצד מוטציה ברורה זו, תוארה מוטציה בעלת משמעות לא ברורה, מסוג V198M בגן ה־NLRP3

## ביבליוגרפיה

- Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M & Livneh A, The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet.* 2002 Feb;10(2):145-9.
- Rowczenio DM, Trojer H, Russell T & al, Clinical characteristics in subjects with NLRP3 V198M diagnosed at a single UK center and a review of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2013 Feb 19;15(1):R30. doi: 10.1186/ar4171.
- Soyomezoglu O, Kandur Y, Duzova A & al, Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Nov-Dec;33 (6 Suppl 94):S152-5. Epub 2015 May 25.
- Kuemmerle-Deschner JB, Verma D, Endres T & al, Clinical and Molecular Phenotypes of Low-Penetrance Variants of NLRP3: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Nov;69(11):2233-2240. doi: 10.1002/art.40208. Epub 2017 Oct 17.
- Lordén G, Sanjuán-García I, de Pablo N & al, Lipin-2 regulates NLRP3 inflammasome by affecting P2X7 receptor activation. *J Exp Med.* 2017 Feb;214(2):511-528. doi: 10.1084/jem.20161452. Epub 2016 Dec 28.
- Park YH, Wood G, Kastner DL & Chae JJ, P2X7 inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol.* 2016 Aug;17(8):914-21. doi: 10.1038/ni.3457. Epub 2016 Jun 6.