

## التليف الكيسي Cystic Fibrosis

الفنة

مرض متعدد الأجهزة

مجموعة الصلة

مرض جيني وراثي

الوراثة

صبغية جسمية متعدة

الجينات الطافرة

CFTR

الأعراض

التليف الكيسي (CF) هو مرض متعدد الأجهزة يؤثر على الظهارة (epithelium)، وهي النسيج الذي يفصل بين البيئة الخارجية وداخل الجسم. تتضرر لدى المرضى الظهارة في جهاز التنفس، نسيج البنكرياس خارجي الإفراز (المسؤول عن إفراز الإنزيمات والهرمونات)، الأمعاء، الكبد والغدد العرقية خارجية الإفراز (الخارجية). تتضمن المرضية الناجمة عن التليف الكيسي التهابات متكررة في الجيوب الأنفية (sinusitis) والشعب الهوائية (bronchitis)، بالإضافة إلى مرض رئوي انسدادي تقدمي (progressive)، حيث يقل به تدفق الهواء عبر المساكك الهوائية مما يجعل التنفس أكثر صعوبة. يظهر مرض الرئة الانسدادي في المرضى المصابين بتوسيع الشعب (Bronchiectasis)، أي تضخم الشعب الهوائية.

الأمراض المصاحبة للتليف الكيسي هي قصور البنكرياس بالإفراز الخارجي (انخفاض القدرة على إفراز الإنزيمات والهرمونات في البنكرياس) وسوء التغذية، التهاب البنكرياس بالإضافة إلى أعراض سريرية في جهاز الهضم، من بينها: انسداد معوي عقلي (meconium ileus)، وهو نقص في مرور العقلي (البراز الأولي) عبر المستقيم بعد الولادة، هبوط المستقيم، وكذلك متلازمة انسدادية في الجزء القاصي من الأمعاء. في هذه المتلازمة، يسبب محتوى الأمعاء (البراز) الكثيف انسداداً في الأجزاء الأخيرة (باتجاه الأمعاء الغليظة والمستقيم) من الأمعاء الدقيقة. الأعراض الأخرى هي مرض كبدي، السكري، العقم عند الذكور بسبب قصور نمو (hypoplasia - نقص التنسج) القناة المنوية (vas deferens)، وكذلك انخفاض الخصوبة أو العقم لدى قسم من الإناث المصابات بالمرض. المرض الرئوي هو السبب الرئيسي للمرضية والوفاة بين مرضى التليف الكيسي.

وفقاً لقرير بيانات من سجل مرضى التليف الكيسي، الذي نُشر في عام 2020 من قبل مؤسسة التليف الكيسي (Cystic Fibrosis Foundation)، فإن المرض الرئوي يظهر لدى جميع المرضى، ويظهر مرض مزمن بالجيوب الأنفية لدى حوالي 38% منهم، بينما يظهر قصور البنكرياس لدى حوالي 85%. يظهر التهاب البنكرياس لدى حوالي 1% من المرضى، وهو أكثر شيوعاً بذات المرضى الذين يُصنف المتغير مسبب المرض لديهم على أنه يتبع أداء البنكرياس (pancreatic sufficient). يعاني حوالي 6-8% من المرضى من مرض في الكبد، يعاني حوالي 18% من السكري، ويعاني حوالي 15% من الاكتئاب وأو الفلت.



## الحد الأقصى لشيوخ المرض

أكثر من 100,000 مريض في العالم

### التخدير

تم تحديد معيار سريري متافق عليه لتشخيص التليف الكيسي في عام 2017. هناك سيناريوهان رئيسيان يثيران الشك في التليف الكيسي لدى المريض. السيناريو الأول هو الحصول على نتيجة غير سلية في فحص حديثي الولادة. يعتمد فحص حديثي الولادة للتليف الكيسي على قياس مستوى إنزيم التربسينوجين المناعي التفاعلي (IRT - immunoreactive trypsinogen) الذي يُنتج في البنكرياس، ومن ثم إجراء فحص جيني جزئي موجه لجين CFTR أو فحص تسلسل جيني على عينات دم مجففة (dried blood spots). تعتبر مستويات التربسينوجين المناعي التفاعلي في الفحص، مع أو بدون متغير جيني مسبب للمرض في جين CFTR، خارج النطاق السليم مما يتطلب إجراء اختبار عرق لفحص مستوى الكلور فيه. تجدر الإشارة إلى أنه لا يتم في إسرائيل فحص التليف الكيسي في فحص حديثي الولادة، ولكن قد تم إدراج فحص حمل الجين في قائمة الخدمات الصحية ويُجرى مجات.

السيناريو الثاني الذي يثير الشك في التليف الكيسي هو اكتشاف أعراض فردية لم يتم تشخيصها عندما كان المريض حديث الولادة. يتم الكشف عن العلامات الدالة في أجهزة مختلفة بالجسم. تشمل الأعراض في الجيوب الأنفية والرئتين ما يلي: السعال المزمن الرطب أو المنتج (مع بلغم)، حالات متكررة من التهاب الرئة، توسيع الشعب (Bronchiectasis) والسلائل الأنفية، وهي عبارة عن أورام من نسيج زائد يمكنها أن تسد مسالك الهواء.

في جهاز العظام والعضلات، يتميز المرض بتعجر الأصابع (تضخم أطراف الأصابع). كما قد تشكل أنواع عدوى معينة علامات دالة، ومن بينها: عدوى في المسالك التنفسية ناجمة عن البكتيريا *Pseudomonas aeruginosa* أو كائنات سلبية الغرام غريبة أخرى، وكذلك حساسية القصبات الهوائية والرئة بأعاقب فطر يسمى اسبيريجيلازيس (ABPA).

تشمل الأعراض الغذائية أو الأيضية التي تشير إلى التليف الكيسي صعوبة في زيادة الوزن واضطرابات في النمو (نقص النمو). تشمل الأعراض في البنكرياس قصور الإفراز الخارجي وكذلك التهابات البنكرياس المتكررة. الأعراض الدالة على المرض في الأمعاء هي انسداد معوي عقي (meconium ileus)، هبوط المستقيم، متلازمة انسدادية في الجزء القاسي من الأمعاء وإسهال دهني (steatorrhea). أما الأعراض التي تثير الشك في الكبد فهي اليرقان الوليدي المستمر والتليف الصفراوي (تلف القتوات الصفراوية). العرض الدال في الجهاز التناسلي هو انعدام تام للحيوانات المنوية في السائل المنوي بسبب انسداد (فقد النطاف الانسدادي - obstructive azoospermia).

تشمل نتائج المختبر التي تشير إلى التليف الكيسي نقص الصوديوم (hyponatremia)، نقص بالكلور (hypochloremia)، نقص بآيونات البوتاسيوم (hypokalemia)، نقص البروتينات في الدم (hypoproteinemia)، والقلاء الأيضي المزمن (alkalosis) وهو حالة يصبح فيها الدم وسوائل الجسم أكثر قلوية. الفحوصات الأخرى التي تثير نتائجها الشك في التليف الكيسي هي نقص بالفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون، ومن بينها فيتامين A، فيتامين D، فيتامين E و فيتامين K.

يتم التوصل لتشخيص نهائي لمريض التليف الكيسي من خلال دمج عدة علامات وأعراض ونتائج فحوصات. أولاً، يتم فحص ما إذا كان لدى المريض واحد من بين الأمور الثلاثة التالية: نتيجة إيجابية في فحص حديثي الولادة



للتليف الكيسي (مستويات IRT مرتفعة)، علامات أو أعراض تشير إلى المرض أو تاريخ عائلي. بعد ذلك يتم فحص ما إذا قد تم أيضًا الكشف عن: مستويات مرتفعة لأيونات الكلور في العرق (أكثر من 60 ملي مول لكل لتر) في اختبار العرق، متغيرين جينيين مسببين للمرض (زيچوت متماثل الأليلات) في جين CFTR في الفحص الجيني الجزيئي، أو أن نتائج قياس الجهد الكهربائي بين جانبي غشاء خلايا الظهارة (الجهد عبر الغشاء) في الأنف تتماشى مع تشخيص التليف الكيسي.

من بين الفحوصات التي ذكرت، اختبار العرق هو الفحص المفضل لتشخيص التليف الكيسي (gold standard). عندما تكون مستويات IRT مرتفعة لدى المواليد الجدد، يجب إجراء اختبار العرق قبل أن يبلغوا 28 يوماً، وذلك لضمان العلاج السريع للأطفال المرضى. على الرغم من أن تركيز أيونات الكلور في العرق الذي يكون بين 30 و 59 ملي مول لكل لتر لا يكفي لتأكيد التشخيص، إلا أنه يشير إلى الحاجة لتقدير إضافي من قبل متخصص في التليف الكيسي.

يتم تشخيص المرض بواسطة فحص جيني جزيئي يجرى من خلال فحص موجه لجين CFTR أو لوحة جينية متعددة الجينات تشمل هذا الجين بالإضافة إلى جينات أخرى مرتبطة بالتشخيص التفريقي. في إطار الفحص الموجه، يتم أو لا تحديد تسلسل جين CFTR للكشف عن حذف مقاطع حامض نووي (DNA) صغيرة من الجين أو إدخال مقاطع صغيرة إلى داخل الجين. كما يمكن لفحص التسلسل اكتشاف التغييرات في تسلسل الحمض النووي، مثل استبدال قاعدة واحدة ("حرف" واحد) يؤدي للمرض من خلال تغيير واحد من الأحماض الأمينية في البروتينين (طفرة مغلطة - missense). كما يمكن الكشف عن حالة أخرى بواسطة الفحص، وهي استبدال قاعدة واحدة مما يؤدي إلى توقف ترجمة الجين إلى بروتين في مرحلة مبكرة جدًا، قبل أن تكتمل العملية (طفرة هرائية - nonsense mutation). بالإضافة إلى ذلك، يتيح فحص التسلسل الكشف عن تغيرات في التقاطع بين الإنترونات والإكسونات (splice site)، أي التقاطع بين أجزاء الجين التي تشفّر لجزيئات الرنا المرسال (mRNA) الناضجة التي يترجم البروتين النهائي منها (الإكسونات) وبين الأجزاء التي يتم التخلص منها (الإنترونات) في عملية التوصيل (Splicing).

تحديد تسلسل جين CFTR قادر على الكشف عن المتغير الجيني المسبب للمرض لدى 97-98% من المرضى. ومع ذلك، قد تفوت طرق التسلسل المختلفة حذفًا أو تضاعفًا في إكسون واحد (جزء واحد من الجين الذي يشفّر لرنا مرسال ناضج)، أو في عدة إكسونات، وحتى أنها قد تفوت حذفًا أو تضاعفًا بالجين الكامل. إذا لم يكن فحص التسلسل عن متغيرين جينيين مسببين للمرض، فإن الخطوة التالية هي إجراء تحليل حذف (deletion) وتضاعف (duplication) من أجل الكشف عن حذف أو تضاعف في الإكسونات أو في الجين بالكامل. تحليل الحذف والتضاعف قادر على الكشف عن حوالي 3% من الحالات.

قياس الجهد الكهربائي بين جانبي غشاء خلايا الظهارة في الأنف (NPD) يعتبر مؤشرًا غير مباشر لأداء CFTR في نسيج الظهارة بالأنف. حالياً، يتم إجراء الفحص في مراكز فحص متخصصة فقط، ويمكنه أن يدعم التشخيص لدى المرضى الذين تكون لديهم نتائج غير حاسمة في اختبار العرق أو الفحص الجيني الجزيئي.

### العلاج الروتيني

لا يتوفر حتى الآن دواء للتليف الكيسي. ومع ذلك، يتوفّر حالياً علاج موجه ينظم وظيفة البروتين CFTR وهو يخفّف من أعراض المرض السريرية. يلعب البروتين CFTR المتضرر في التليف الكيسي دوراً في نقل الأيونات، ويؤثّر تضرره على التوصيل عبر الغشاء الخلوي (التوصيل الكهربائي من جانبي غشاء الخلية). أحد العلاجات الموجهة هو إيفاكافتور

(Ivacaftror)، وهو دواء ينظم فعالية CFTR. يُعطى هذا الدواء للمرضى الذين تتراوح أعمارهم من أربعة أشهر وما فوق ولديهم على الأقل متغير جيني واحد مسبب للمرض من المعروف أنه يستجيب للدواء.

المتغير الجيني مسبب المرض الأكثر شيوعاً في جين CFTR هو نسخة من الجين تتضمن نقصاً بحمض أميني واحد (p.Phe508del). للمرضى الذين تتراوح أعمارهم من سنة وما فوق ولديهم متغيران جينيان مسببان للمرض من النوع p.Phe508del، يُعطى علاج بالدواء لوماكافتور (lumacaftor) أو إيفاكافتور (Ivacaftror). أما بالنسبة للمرضى من عمر 6 سنوات الذين لديهم نفس المتغير الجيني، يُعطى علاج بالدواء تيزاكافتور (tezacaftor) أو إيفاكافتور (Ivacaftror). للمرضى من عمر 6 سنوات الذين لديهم نسخة واحدة فقط من المتغير الجيني من النوع p.Phe508del إلى جانب متغير جيني آخر من المعروف أنه يؤدي للحد الأدنى أو لعدام تام في أداء الجين (minimal function variant)، يُعطى علاج بالدواء إليكساكافتور (elexacaftor)، تيزاكافتور (tezacaftor) أو إيفاكافتور (Ivacaftror). يُعطى علاج مماثل للمرضى الذين لديهم متغيرات جينية مسببة للمرض أخرى من المعروف أنها تستجيب لهذا العلاج.

يمكن أن يحسن العلاج الداعم جودة الحياة، يزيد من الفعالية لأقصى حد ويقلل من خطر المضاعفات. يتم تقديم أفضل علاج لمرضى التليف الكيسي على يد فريق من المعالجين المختصين ب المجالات متعددة. يُوصى بإحالة حديثي الولادة المرضى إلى أخصائي في التليف الكيسي أو إلى مركز متخصص في المرض. ينبغي تعليم الوالدين أو مقدمي الرعاية للمرضى تقنيات لفتح المسالك الهوائية بواسطة إزالة المخاط (mucus) من المسالك التنفسية. تتضمن هذه التقنيات عادةً النزح الوضعي (postural drainage)، حيث يتم تصريف الإفرازات من المسالك التنفسية بمساعدة قوة الجاذبية، وكذلك النقر على الرئتين (percussion)، وهي تقنية يدوية لتحريك الإفرازات من أجزاء في الرئتين إلى المسالك التنفسية المركزية.

للتعامل مع العدوى لدى حديثي الولادة المرضى، يُوصى بإرضاعهم من حليب الأم وإجراء التطعيمات الروتينية. يجب الحرص على جدول التطعيمات الروتيني للأطفال بعد ذلك أيضاً، بما في ذلك تطعيم الأنفلونزا السنوي. يجب أن يستخدم الأطعاء معدات واقية تشمل عباءة الطبيب والقفازات في كل تلامس مع مريض التليف الكيسي. كقاعدة للحذر، يجب التصرف مفترضين أن كل مريض يحمل بكتيريا يمكن نقلها إلى مريض آخر. يمكن إعطاء علاج بالمضادات الحيوية (عن طريق الفم أو الاستنشاق أو عن طريق الوريد) في حالات كبت جهاز المناعة لدى المرضى في جميع الأعمار وعند تفاقم حالة الرئتين. يجب الكشف عن البكتيريا التي تصيب مرضى التليف الكيسي ومعالجتها، مع إيلاء اهتمام خاص للأنواع الشائعة بينهم. يُوصى بمحاولة التخلص من العدوى ببكتيريا *Pseudomonas aeruginosa*.

جزء من علاج قصور البنكرياس الإفرازي في جميع الأعمار، يجب استشارة اختصاصي تغذية صاحب خبرة في علاج مرضى التليف الكيسي. في هذه الحالة، هناك انخفاض في قدرة البنكرياس على إفراز الإنزيمات، ولعلاج ذلك يتم استخدام علاج لاستبدال الإنزيمات (PERT). يجب أن يتناول المرضى طعاماً غنياً بالقيم الغذائية بالإضافة إلى المكملات الغذائية، من بينها مكملات الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون (التي تكون ناقصة لدى المرضى). يجب فحص الحاجة لمكمل الزنك وكذلك فغر المعدة – *gastrostomy* (أنبوب تغذية معدى).

عندما يكون هناك نقص في مرور العقى (البراز الأولي) عبر فتحة الشرج بعد الولادة، هناك خيارات للعلاج. إذا كان هناك انسداد في الأمعاء، يجب استشارة جراح حول إمكانية التدخل الجراحي. إذا لم يكن هناك انسداد، يمكن علاج الحالة

باستخدام أدوية مسهلة. هذان الخياران العلاجيان مناسبان أيضاً للتعامل مع المتلازمات الانسدادية في الجزء القاصي من الأمعاء في جميع الأعمار. بالنسبة لمتلازمات فقدان الأملاح أو الجفاف المرتبطة بالمرض، يمكن التعامل معها من خلال علاج لاستبدال الأملاح. يجب إعطاء المرضى كميات مفرطة من الماء والأملاح في الحالات التي تؤدي إلى الجفاف وخسارة الأملاح (من بينها الحمى، الرطوبة والتمارين الرياضية).

تشمل التوصيات العامة لعلاج مرض التليف الكيسي في جميع الأعمار تصريف المخاط من جهاز التنفس بالإضافة إلى إعطاء علاج دوائي للأمراض المزمنة في الجهاز التنفسي. العلاج الدوائي مخصص لفتح مسالك الهواء، تخفيف لزوجة المخاط الذي يتم إفرازه في الجهاز التنفسي السفلي (sputum)، حتى إخراج الإفرازات وكذلك تقديم علاج مضاد للالتهابات ومضاد للمicrobacteria.

تعاقب الأدوية الموصى بها للاستنشاق هو كالتالي: موسع قصبات، مياه مالحة بتركيز مفرط التوتر (أعلى من التركيز في خلايا الجسم)، دورناز ألفا (Dornase alfa) وهو دواء يخفف المخاط في الجهاز التنفسي، أدوية لفتح مسار الهواء، كورتيكosteroids وآدات بالاستنشاق و/أو ناهضات بيتا (beta agonists) للسعال الطويل (تعطى لبعض المرضى فقط)، وأخيراً رذاذ المضادات الحيوية (يعطى بجهاز استنشاق). يمكن لمرضى التليف الكيسي تلقي العلاج المتبعة في حالات الاسترخاح الصدرية والبصق الدموي (مخاط دموي من الجهاز التنفسي). في حالة مرضى يعانون من مرض رئوي متقدم، يجب النظر في زرع رئتين مزدوج من متبرع.

يتلقي المرضى العلاج المتبوع لالتهابات الجيوب الأنفية، وعند الحاجة يجب إحالتهم إلى أخصائي الأنف وأذن وحنجرة له خبرة في علاج مرض التليف الكيسي. يمكن إجراء جراحة للجيوب الأنفية من أجل توسيع الفتحات (ostia) وأو لتصريف الإفرازات الناتجة بتأثير المرض. يتم استئصال السلايل جراحياً (Polypectomy) عندما تسبب في انسداد الأنف. عند الحاجة، يمكن تقييم حالة الجيوب الأنفية من خلال إجراء تصوير مقطعي محوسب (CT). ومع ذلك، يتم الاحتفاظ بهذا الفحص عادةً للتخطيط الجراحي ولحالات تستمر بها الأعراض بدون حل، على الرغم من أكبر استخدام للعلاجات المتوفرة.

يتلقي مرضى التليف الكيسي العلاج المتبوع للارتجاع المعدى المريئي (reflux). عندما يتم بشكل مستمر الكشف عن مستويات مرتفعة لإنزيمات الكبد في فحوص وظائف الكبد، يعطى علاج باستخدام حمض صفراوي طبيعي اسمه أورسودiol (ursodiol). يجب أن يتم العلاج على يد أخصائي أمراض الكبد لديه خبرة في علاج مرض التليف الكيسي. قد تتقدم أمراض الكبد لدى مرضى التليف الكيسي وتتطلب زراعة الكبد. يتم علاج السكري لدى المرضى على يد أخصائي بالغد الصماء على دراية بمرض السكري المرتبط بالتليف الكيسي (CFRD). يتضمن العلاج مراقبة مستويات الجلوكوز وإعطاء الإنسولين عند الحاجة.

يُنصح مرضى التليف الكيسي بالتشاور بشأن فحص الزوج أو الزوجة وكذلك بشأن فحص تشخيص جيني قبل الزراعة، وهو فحص لتشخيص سلامة جينات الجنين في عملية الإخصاب في المختبر. تشمل الخيارات المتاحة للمرضى الذين يعانون من العقم أو ضعف الخصوبة علاجات الخصوبة (ART)، التبرع بالحيوانات المنوية، تأجير الأرحام (أم بديلة) وكذلك التبني. الإجراءات الباضعة وتكاليف سحب أو استخراج الحيوانات المنوية إلى جانب الإخصاب في المختبر لاحقاً قد تشكل عائقاً للعديد من المرضى.

العقم شائع بشكل خاص لدى الرجال المرضى بسبب قصور نمو (vas deferens) (hypoplasia) (القناة المنوية). لذلك، يجب إجراء فحص أولتراساوند من أجل تقييم انعدام القناة المنوية. تشمل علاجات الخصوبة التقييم على يد طبيب مسالك بولية ومن ثم تلقي العلاج. هناك تقنيتان تستخدمان على نطاق واسع: سحب الحيوانات المنوية بالجراحة المجهريّة من البربخ (Epididymis) وهو جسم صغير على جانب الخصية أو استخراج الحيوانات المنوية من الخصيتين (testicular biopsy & sperm extraction). بعد سحب الحيوانات المنوية باستخدام إحدى التقنيتين، هناك حاجة للإخصاب في المختبر مع حقن الحيوانات المنوية في السيتوبلازم (السائل الخلوي)، وهي عملية يتم فيها حقن الخلية المنوية مباشرة في سيتوبلازم البويضة. وذلك لأنّه عادةً ما يكون تعداد الحيوانات المنوية وتركيزها لدى المرضى أقل من أن يتم استخدامها في عملية تلقيح داخل الرحم. كما يُطلب من زوجات مرضى التلief الكيسي الخصوص إلى إجراءات طبية متعلقة بالإخصاب في المختبر، بغض النظر عن حالة خصوبتهن.

في حالات العقم أو انخفاض الخصوبة لدى مريضات التلief الكيسي، يمكن علاجهن باستخدام خيارات متعددة من علاجات الخصوبة (ART)، ولا توجد حالياً توجيهات تمنح الأفضلية لخيار معين. على الرغم من أنه يمكن إجراء تلقيح داخل الرحم مع تحفيز الإباضة بواسطة جونادوتروبين (Gonadotropin)، إلا أن الإخصاب في المختبر أكثر شيوعاً أحد أسباب ذلك هو أن الإخصاب في المختبر يتيح إجراء تشخيص جيني قبل الزرع. بالنسبة لقضايا الصحة النفسية لدى مرضى التلief الكيسي، يجب معالجتها وفقاً للمعايير المتبعة بالعلاج النفسي والعلاج الدوائي المناسب لعمر المريض.

### الخطورة الجينية لأفراد الأسرة

ينتقل التلief الكيسي بوراثة صبغية جسدية متحية، حيث يتطور المرض عندما تتضمن النسختان من جين CFTR متغيرين جينيين مسبيين للمرض. لذا، الافتراض هو أنه يوجد لدى كل واحد من والدي المريض نسخة واحدة من المتغير الجيني المسبب للمرض (زيجوت متغير الألائل) وقد نقلها للطفل المريض. يُوصى بإجراء اختبار جيني جزئي للوالدين من أجل تأكيد هذا الافتراض وإتاحة تقييم موثوق لخطورة عودة المرض في العائلة.

إذا كان الوالدان حاملين لزيجوت متغير الألائل، هناك احتمال بنسبة 25% لدى كل واحد من إخوة المريض إلا يرث أي متغير جيني مسبب للمرض، احتمال بنسبة 50% لوراثة نسخة واحدة من المتغير الجيني مسبب المرض (زيجوت متغير الألائل)، واحتمال بنسبة 25% لوراثة متغيرين جينيين مسبيين للمرض والإصابة بالمرض. ينقل مريض التلief الكيسي متغيراً جينياً مسبباً للمرض لكل واحد من أولاده. احتمال وراثة الابن لمتغير جيني مسبب للمرض آخر يعتمد على الحالة الجينية للوالد الثاني. إذا كان الوالد الثاني مع زيجوت متغير الألائل للمتغير الجيني مسبب المرض، هناك احتمال بنسبة 50% لدى الأبناء للإصابة بالمرض واحتمال 50% ليكونوا بأنفسهم حاملين لزيجوت متغير الألائل. من الجدير عرض اختبار الحمل الجيني على زوج أو زوجة مريض/ة التلief الكيسي.

في الحالات التي يتم فيها الكشف عن متغير جيني مسبب للمرض لدى أحد الوالدين فقط، وقد أكد الفحص أن هذين الوالدين هما بالفعل والدا المريض، هناك إمكانية أن يكون أحد المتغيرين الجينيين المسبيين للمرض قد تشكل لأول مرة لدى الطفل نفسه (دي-نوفو). والإمكانية الأخرى هي وجود فسيفساء جينية لدى الوالد الذي لم يتم الكشف عن متغير جيني مسبب للمرض لديه. في حالة الفسيفساء الجينية، يوجد في جسم الإنسان مجموعتان أو أكثر من الخلايا التي تختلف في محتواها الجيني. في هذه الحالة، من الممكن أنه بعد الإخصاب وأثناء تطور ذلك الوالد، حدث تغيير جيني أدى إلى ظهور المتغير الجيني المسبب للمرض في جزء فقط من خلايا جسم الوالد. الطفل المريض كان نتيجة إخصاب خلية جنسية تحمل المتغير الجيني المسبب للمرض.

عندما يكون المتغيران الجينيان المسببان للمرض الموجودان لدى الطفل متماثلين (زيجوت متماثل - homozygote)، هناك إمكانيات أخرى. قد تبدو المتغيرات الجينية متماثلة، ولكن في الواقع هناك حذف واحد أو أكثر في الإكسونات (أجزاء الجين التي تشفّر لجزئيات الرنا المرسال الناضجة) لم يتم اكتشافه في فحص تسلسل الحمض النووي. بالإضافة لذلك، هناك احتمال بأن تكون هناك حالة ديسوميا متماثلة أحادية الأبوين (uniparental isodisomy). في الوضع الاعتيادي، يرث كل طفل نسخة واحدة من الجين من الأب ونسخة أخرى من الأم، ولكن في حالات الديسوميا المتماثلة أحادية الأبوين يحصل الطفل مرتين على إحدى نسخ الجين من الأم ولا يحصل على نسخة من الأب. إذا حصل مرتين من الأم على النسخة مع المتغير الجيني مسبب للمرض، سيكون الطفل متماثل الزيجوت لذلك المتغير الجيني وسيتطور المرض لديه.

تأثيرات المرض لا تتحطى كلياً الأشخاص الذين لديهم نسخة واحدة فقط من المتغير الجيني مسبب المرض (زيجوت متغاير). هؤلاء الأشخاص معرضون لخطورة متزايدة لتوسيع القصبات (Bronchiectasis)، حساسية في الشعب الهوائية والرئة بسبب فطر معروف باسم أسيبريجيلوزيس (ABPA)، الربو، التهابات الجيوب الأنفية المزمنة وسلائل أنفية، سماكة جلد مائية في راحتي اليدين والقدمين (quagenic palmoplantar keratoderma)، التهابات حادة ومتكررة في البنكرياس، التهاب البنكرياس المزمن وعدوى غير معتادة بالمتغطرفات (mycobacterial).

بمجرد تحديد المتغيرات الجينية مسببة المرض في جين CFTR لدى المريض، يمكن إجراء فحص موجه للحمل الجيني (زيجوت متغير الألائل) لأفراد العائلة المعرضين للخطر. كما يمكن إجراء فحوصات قبل الولادة وكذلك تشخيص جيني للتليف الكيسي قبل الزرع. على الرغم من أن مرض التليف الكيسي موجود في جميع الفئات العرقية، إلا إن انتشاره أعلى في بعض المجموعات السكانية، بما في ذلك اليهود الأشkenaz. السبب في ذلك هو تأثير المؤسسين، أي أن أصل المجموعة السكانية هو مجموعة صغيرة من المؤسسين الذين كانت لديهم متغيرات جينية مسببة للمرض في جين CFTR.

#### ملاحظات عامة

المراكم الطبية لعلاج التليف الكيسي في إسرائيل:

<https://cff.org.il/%D7%9E%D7%A8%D7%9B%D7%96%D7%99%D7%9D-%D7%A8%D7%A4%D7%95%D7%90%D7%99%D7%99%D7%9D>