

### Review

## *A look at autoinflammatory disorders: A new area with rapid expansion in Pediatrics*

Payman Sadegh<sup>1</sup>, Nima Parvaneh<sup>1</sup>, Vahid Ziaee<sup>1\*</sup>

1. Children's Medical Center Hospital, Tehran university of medical sciences, Tehran, Iran.

\*Corresponding Author: E-mail: Ziaee@tums.ac.ir

(Received 17 August 2021; Accepted 1 September 2022)

---

### **Abstract**

Autoinflammatory diseases include conditions resulting from abnormal innate immune system activity, persistent or periodic attacks of inflammation occur, and lack of high titers of specific antibodies. The genetic background has played an essential role in their occurrence, and their gradual identification has provided the basis for a faster diagnosis of the disease. Recurrent or persistent fever attacks are the main feature of these disorders. In addition, inflammation of various systems such as skin, serous membranes, joint and bone, and other organs is observed. Several treatments have been used to control inflammation, including non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids and biological and non-biological immunomodulatory agents, which have been relatively successful in controlling diseases.

Chronic inflammation over the years can lead to the secretion of various substances in the body. With their deposition in multiple tissues, there is a possibility of systemic amyloidosis and organ failure in many of these diseases.

This group's most common two diseases in Iran are familial Mediterranean fever and Marshall syndrome. The late diagnosis of the first disease is associated with a high risk of amyloidosis, and Marshall syndrome can severely affect the child's and parents' quality of life.

**Keywords:** Autoinflammatory disorders, Periodic fever, Familial Mediterranean fever, Marshall syndrome.

**ClinExc 2022;12(1-13) (Persian).**

## نگاهی به بیماری‌های خودالتهابی. گستره جدید با رشد روزافزون در طب کودکان

پیمان صادقی<sup>۱</sup>، نیما پروانه<sup>۱</sup>، وحید ضیایی<sup>۱\*</sup>

### چکیده

بیماری‌های خودالتهابی شامل گروهی از بیماری‌ها بوده که بدن‌بال فعالیت نامنظم سیستم ایمنی ذاتی، حملات پایدار یا دوره‌ای التهاب ایجاد گردیده و فاقد تیرهای بالای آنتی‌بادی‌های اختصاصی می‌باشند. زمینه ژنتیک در بروز آن‌ها نقش مهمی دارد. علامت بالینی بسیاری از آن‌ها حملات تب دوره‌ای یا پایدار می‌باشد. در کنار آن، التهاب سیستم‌های مختلف از جمله پوست، سروزها، مفاصل و استخوان و دیگر ارگان‌ها مشاهده می‌گردد. درمان‌های متعددی جهت کنترل التهاب از جمله داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، کورتیکواستروئیدها و عوامل بیولوژیک و غیربیولوژیک تعدیل‌کننده فعالیت سیستم ایمنی استفاده شده که در کنترل بیماری‌ها موفقیت نسبی داشته‌اند. التهاب مزمن در طول سال‌ها می‌تواند منجر به ترشح مواد مختلف در بدن گردد و با رسوب آن‌ها در بافت‌های مختلف احتمال بروز آمیلوئیدوز سیستمیک و نارسایی ارگان مربوطه در بسیاری از این بیماری‌ها وجود دارد. دو بیماری شایع این دسته از بیماری‌ها در ایران تب‌مدیترانه‌ای خانوادگی و سندرم مارشال می‌باشد. تشخیص دیررس اولی با احتمال بالای آمیلوئیدوز همراه بوده و سندرم مارشال می‌تواند کیفیت زندگی کودک و والدین را بشدت تحت‌تأثیر قرار دهد. در این مقاله مروری-توصیفی پس از بررسی پاتوفیزیولوژی این بیماری‌ها به تظاهرات بالینی آن‌ها پرداخته خواهد شد. در نهایت دو بیماری تب‌مدیترانه‌ای خانوادگی و سندرم مارشال مفصل‌تر مورد بحث قرار می‌گیرند.

**واژه‌های کلیدی:** اختلالات خودالتهابی، تب دوره‌ای، تب‌مدیترانه‌ای خانوادگی، سندرم مارشال.

۱. بخش روماتولوژی، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۵/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۳/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۶/۱۰

## مقدمه

همچنین درمان‌های پیشنهادی برای کنترل التهاب در آن‌ها می‌پردازیم. نهایتاً نگاه دقیق‌تری خواهیم داشت به دو بیماری شایع خودالتهابی، بخصوص در گروه سنی کودکان، که بیماری تب‌مدیترانه‌ای فامیلی و سندرم مارشال یا PFAPA<sup>۴</sup> می‌باشند.

## بررسی روند پاتوفیزیولوژیکی خودالتهابی

مکانیسم مولکولی التهاب شامل یک‌سری از مراحل می‌باشد که از پیام‌های خارج سلولی شروع و در ادامه با واکنش متقابل با گیرنده‌های جدار سلولی، آبشار پیام داخل سلولی و عوامل هسته‌ای ادامه یافته و منجر به بروز برنامه‌های یک ژن خاص می‌گردد. عوامل محیطی و یا نقایص ژنتیکی می‌توانند منجر به فعال‌سازی اساسی این برنامه گردد. از نظر پاتوفیزیولوژیکی، بیماری‌های خودالتهابی به ۴ گروه عمده تقسیم‌بندی می‌گردند (۶-۷):

۱- انفلامازوموپاتی‌ها<sup>۵</sup>

نقطه محوری پاسخ‌های ایمنی ذاتی تشکیل انفلامازوم بوده که یک سیستم پیام‌رسانی کلیدی داخل سلولی شامل یک مولکول حس‌گر، یک مولکول آداپتور و یک مولکول عامل به نام پروکاسپاز ۱ می‌باشند (۸-۹). این سیستم در سلول‌های رده میلوئید شامل؛ مونوسیت، ماکروفاژ، نوتروفیل و سلول‌های دندریتیک به‌عنوان سلول‌های اصلی ایمنی ذاتی حضور داشته و به‌محض فعال شدن توسط عوامل خارجی یا درونی، کاسپاز ۱ را فعال کرده که پیش‌ساز سیتوکین‌های پیش‌التهابی غیرفعال با محوریت IL-1 $\beta$  را به فرم فعال تبدیل می‌کند و باعث تحریک یک پاسخ سیستم ایمنی ذاتی و در نتیجه التهاب و ترمیم بافتی می‌گردد (شکل شماره ۱، الف) (۹-۱۰).

بازگشت معکوس این روند به حالت غیرفعال در حفظ تعادل محیط سلولی حیاتی است. در صورتی که فعالیت انفلامازوم در طول زمان ادامه پیدا کند و مهاری وجود نداشته باشد، اختلالات مرتبط با خودالتهابی اتفاق

التهاب عموماً به‌صورت یک پاسخ ایمنی به محرکی ناشی از پاتوژن مهاجم یا سیگنال‌های درونزا مانند سلول آسیب‌دیده تعریف می‌گردد. این پاسخ منجر به ترمیم بافتی و یا گاهی آسیب، زمانی که پاسخ فاقد نظم و قاعده بوده، می‌گردد (۱). در ابتدای قرن بیستم تئوری فعالیت سیستم ایمنی علیه خود بدنال برخی آنتی‌ژن‌های اتوتوکسیک و بدنال آن التهاب در برخی حالات مطرح گردید (۲). اما از نیمه دوم قرن بیستم مشاهده شد که گروهی از بیماری‌ها دارای مشخصه حملات التهابی موضعی یا سیستمیک بوده که بنظر فاقد علت مشخص خارجی می‌باشند و تیر بالای اتوآنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت T اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌ها بطور واضح در آن‌ها یافت نمی‌گردد (۳-۴). تظاهر بالینی شاخص بیشتر آن‌ها تب‌های دوره‌ای و یا طول کشیده به همراه شواهد پاسخ‌های التهابی شدید در ارگان‌های مختلف بود و در مواردی بنظر زمینه اثری داشتند.

این دسته از بیماری‌ها در ابتدا تب‌های دوره‌ای و در نهایت در سال ۱۹۹۹ تحت عنوان اختلالات خودالتهابی<sup>۱</sup> سیستمیک نامگذاری گردیدند. این بیماری‌ها در حقیقت اختلالات سیستم ایمنی ذاتی می‌باشند و توصیف روزافزون فوتیپ‌ها و ژنوتیپ‌های جدید در این دسته از بیماری‌ها در طی دو دهه گذشته نشان‌دهنده اهمیت اجزای این سیستم در ایجاد و کنترل فرایندهای التهابی در بدن می‌باشد (۵). با توصیف اختلالات پیرین<sup>۲</sup> به‌عنوان عامل بروز بیماری تب‌مدیترانه‌ای فامیلی<sup>۳</sup> تلاش‌های زیادی برای یافتن پاتوفیزیولوژی این بیماری‌ها و نهایتاً تقسیم‌بندی سیستماتیک آن‌ها صورت گرفته است (۶-۷). با توجه به مکانیسم زمینه‌ای بیماری‌زایی، این بیماری‌ها در چهار گروه تقسیم‌بندی می‌شوند که در ادامه بحث به آن اشاره می‌شود. سپس به تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی این بیماری‌ها و

1. Autoinflammatory disorders

2. Pyrin

3. Mediterranean Fever-FMF

4. Periodic Fever, Aphthous, Pharyngitis, Adenitis

5. Inflammasomopathy

ایمنی اولیه می‌شوند، در حالی که فعالیت کنترل‌نشده آن منجر به بروز بیماری‌های خودالتهاپی می‌شود (۱۲-۱۳). جالب اینکه، برخی از بیماری‌های این مسیر همزمان تظاهرات نقص ایمنی و خودالتهاپی را بروز می‌دهند. بیماری‌های خود التهاپی شناخته شده این مسیر انواع اختلالات یوئیکیتین<sup>۱۲</sup>، کمبود A20 و جهش‌های RIPK1 می‌باشند (۶).

**۴- اختلالات تاخوردگی غیرطبیعی پروتئین<sup>۱۳</sup>**  
پاسخ به پروتئین‌های با تاخوردگی غیرعادی یک مکانیسم هموستاز داخل سلولی است که به دنبال تجمع این پروتئین‌ها درون شبکه اندوپلاسمیک سلول فعال می‌شود. این مکانیسم منجر به از بین رفتن پروتئین‌های غیرعادی و پیشگیری از بروز التهاب ناشی از آن می‌شود. آنزیم‌های ساختار پروتئازوم<sup>۱۴</sup> نقش اساسی در از بین بردن این پروتئین‌ها ایفا می‌کند (۱۱،۶). لذا اختلال عملکرد پروتئازوم منجر به تجمع پروتئین‌های غیرطبیعی درون سلول و نهایتاً تظاهرات خودالتهاپی می‌شود. بیماری‌های مهم این دست سندرم ترپس<sup>۱۵</sup> و سندرم کندل<sup>۱۶</sup> می‌باشد. جالب اینکه سندرم کندل همزمان در دسته اختلالات اینترفرون هم قرار می‌گیرد. التهاب در پوست، بافت چربی و ارگان‌های داخلی از تظاهرات سندرم است.

علاوه بر این علل ذکر شده ناشی از زمینه ژنتیکی، یافته‌های جدید مبین شواهد روزافزون نقش عوامل اپیژنتیکی در پاتوژنز این گونه بیماری‌ها است (۱۳). اپیژنتیک به مجموعه مکانیسم‌هایی اطلاق می‌گردد که ثبت، پیام‌رسانی یا فعالیت سیستم‌ها را بدون تغییر در سکانس ژنتیکی تغییر می‌دهد. تغییرات اپیژنتیک نقش مهمی در تنظیم بیان ژنی ایفا می‌کنند (۱۴-۱۵). بیماری‌های خودالتهاپی می‌توانند روند وراثت مونوژنیک داشته و یا بصورت بیماری‌های پیچیده و

می‌افتد. بیماری‌های تب مدیترانه‌ای فامیلی، کمبود موالونات کیناز<sup>۶</sup> و سندرم سینکا<sup>۷</sup> از بیماری‌های شاخص این دسته هستند که با افزایش فعالیت کنترل‌نشده انفلامازوم و نهایتاً التهاب شدید در ارگان‌های بدن بروز می‌کنند.

## ۲- اینترفرونوپاتی‌ها<sup>۸</sup>

اینترفرون‌های نوع یک

شامل اینترفرون  $\alpha$  و  $\beta$  مسئول تنظیم پاسخ‌های ایمنی به ویروس‌ها و پاتوژن‌های داخل سلولی می‌باشند. این عوامل پس از اتصال به گیرنده‌هایشان از طریق مسیر جانوس کیناز نقش خود را ایفا می‌کنند. تجمع اسیدهای نوکلئیک ویروسی و یا انسانی درون سیتوپلاسم سلول‌ها منجر به فعال شدن مسیر تولید و پاسخ به اینترفرون‌ها می‌شود (شکل شماره ۱، ب) (۱۱). جهش‌هایی که منجر به تولید و یا پاسخ بیش از حد به اینترفرون‌ها می‌شود موجب پایدار شدن روند التهابی و نهایتاً آسیب بافتی خود التهاپی می‌شود. سندرم‌های آیکاردی گوتیرز<sup>۹</sup>، سندرم کندل<sup>۱۰</sup> و سندرم ساوی<sup>۱۱</sup> نمونه‌های بارز این دسته از بیماری‌ها می‌باشند که به صورت بیماری‌های التهابی سیستمیک بروز می‌نمایند (۱۲).

## ۳- اختلالات مسیر NFKB

NFKB یک مسیر پیام‌رسانی درون سلولی است که در تمامی بافت‌ها بیان می‌شود و در کنترل بیان هزاران ژن در بدن انسان نقش دارد. NFKB از مسیرهای اصلی درون سلولی در سیستم ایمنی به شمار می‌آید. گیرنده‌های سطح سلولی NFKB توسط پاتوژن‌ها، سیتوکین‌ها و عوامل فیزیکی فعال می‌شود. پس از فعال شدن، فاکتورهای رونویسی این مسیر نهایتاً وارد هسته شده و بیان ژن‌های هدف را تحت تاثیر قرار می‌دهند. کاهش فعالیت این مسیر منجر به بروز بیماری‌های نقص

6. Mevalonate kinase deficiency

7. CINCA

8. Interferonopathy

9. Aicardi- Goutières syndrome

10. CANDL

11. SAVI

12. Ubiquitin

13. Protein misfolding

14. Proteasome

15. TRAPS

16. CANDLE

۲۴-۲۰). شناسایی جهش مربوط به نقایص ژنتیکی هرکدام از بیماری‌های فوق در حال گسترش روزافزون می‌باشد. سندرم PFAPA علی‌رغم اینکه فاقد زمینه ژنتیک شناخته‌شده‌ای می‌باشد در این گروه قرار می‌گیرد (۲۶-۲۵).

#### ب- کودک مبتلا به تب مزمن و راش

انواع مختلف راش جلدی از جمله Livedo Reticularis، راش شبه‌باد سرخ<sup>۱۷</sup>، گرانولوم و پوستول را می‌توان در جریان بیماری‌های خودالتهاپی مشاهده کرد. تب و راش می‌تواند در جریان تعداد زیادی از بیماری‌های عفونی، خونی یا التهابی دیده می‌شود. بیماری اصلی این گروه تحت‌عنوان CAPS<sup>۱۸</sup> شناخته می‌شود که شامل FCAS<sup>۱۹</sup> و MWS<sup>۲۰</sup> می‌باشند. در این گونه بیماران، وجود راش کھیری مزمن بدون پاسخ به آنتی‌هیستامین (۲۷)، آرتريت مزمن و کاهش شنوایی-عصبی و آمیلوئیدوز به‌عنوان عوارض دیررس (۲۸)، شروع زودرس بیماری و همراهی با علائمی همچون؛ منتزیت آسپتیک، صورت دیسمورفیک و ناهنجاری‌های اسکلتی (۲۹-۲۸) می‌تواند احتمال وجود یک بیماری خود التهابی را مطرح کند.

#### ج- کودک مبتلا به اشکال غیرطبیعی آرتريت مزمن یا راجعه

تشخیص افتراقی آرتريت راجعه می‌تواند وسیع و شامل؛ بیماری‌های عفونی، التهابی، متابولیک و خونی-بدخیمی و در نهایت بیماری‌های خودالتهاپی باشد. دو بیماری اصلی این گروه شامل PAPA<sup>۲۱</sup> و سندرم بلاو<sup>۲۲</sup> می‌باشد. در اینگونه موارد، وجود شاخصه‌های مهمی در شرح حال بیمار مانند شروع راجعه آرتريت چرکی با کشت منفی خصوصاً بدنال ترومای غیرنفوذی در کودک، عدم‌پاسخ مناسب به مصرف داروهای

چندعلتی (همانند بیماری بهجت، استئومیلیت مزمن غیرباکتریایی یا بیماری کرون) خود را نشان دهند. تغییرات اپی‌ژنتیک بقدری مؤثر و مهم باشند که حتی در بیماری‌های مونوژنیک نیز می‌توانند باعث تنوع قابل توجه در بروز علائم یا پاسخ به درمان گردند (۱۶).

#### در چه مواردی احتمال وجود بیماری‌های خودالتهاپی را در نظر بگیریم؟

بیماری‌های خود التهابی دارای مشخصات تکرارشونده‌ای می‌باشند که در طول حملات ظاهر می‌گردند. علامت اصلی التهاب تب است، هرچند مواردی از بیماری‌های خودالتهاپی گزارش گردیده که فاقد حملات تب بوده و فقط بصورت التهاب تکرارشونده ولی بدون تب بروز کرده است (۱۷). در کودکان با سن پایین‌تر، بیماری می‌تواند تنها بصورت تب دوره‌ای ظاهر شده و سپس در طول زمان سایر علائم بروز کنند. از نظر بالینی در موارد زیر می‌توان به حضور یک بیماری خودالتهاپی مشکوک شد:

#### الف: تب دوره‌ای

این کودکان حملات اپیزودیک تب، اغلب با درجه حرارت بالاتر از ۳۹ درجه با علت نامشخص بخصوص عفونت دارند. تب دوره‌ای زمانی اطلاق می‌گردد که حداقل ۳ اپیزود تب در فاصله ۶-۳ ماه و با فواصل حداقل ۷ روز بدون هیچ‌گونه علامت ثبت گردد (۱۸). در برخورد با بیماری‌های تب‌دار راجعه در کودکان، بیماری‌های خودالتهاپی در صدر تشخیص افتراقی قرار نمی‌گیرند، زیرا این دسته از اختلالات نادر هستند. کودکان مبتلا به تب‌های راجعه، بین حملات اغلب سالم بوده، رشد و نمو طبیعی داشته و بررسی آزمایشگاهی طبیعی است. فواصل بین حملات تب می‌تواند متغیر باشد بجز PFAPA که دارای دوره‌های منظم‌بوده بطوری که والدین می‌توانند حمله بعدی را پیش‌بینی کنند (۱۹). از دیگر بیماری‌های خودالتهاپی که در این گروه قرار می‌گیرند، شامل؛ تب مدیترانه‌ای خانوادگی، تب دوره‌ای ترپس و کمبود مولونات کیناز می‌باشند (۵).

17. Erysipelas

18. Cryopyrin-Associated-Periodic Fever Syndrome

19. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome

20. Muckle-Wells Syndrome

21. Pyogenic, Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne

22. Blau Syndrome

ضدالتهاب غیراستروئیدی (۳۰) و بوجود آمدن راش جلدی خصوصا از دهه دوم زندگی به بعد (۳۱)، بروز عوارض چشمی بخصوص پان‌یوئیت گرانولوماتوز (۳۳-۳۲) می‌تواند در رسیدن به تشخیص کمک‌کننده باشد.

#### د - بیماری‌های التهابی چندعلتی

امروزه دسته دیگری از بیماری‌های التهابی را که در گروه‌های دیگر طبقه‌بندی می‌شدند را در واقع زیر مجموعه‌ای از بیماری‌های خود التهابی در نظر می‌گیرند. در این گروه می‌توان از آرتریت ایدیوپاتیک جوانان با شروع سیستمیک<sup>۲۳</sup> و مجموعه بیماری‌هایی نام برد که مهم‌ترین مشخصه آن‌ها وجود ضایعات التهابی استئولیتیک استخوانی است. این ضایعات استخوانی می‌تواند تنها علامت یک بیماری التهابی چندعلتی همچون CRMO<sup>۲۴</sup> باشد (۳۴-۳۵) و یا جزئی از یک بیماری خود التهابی مونوژنیک همانند سندرم DIRA<sup>۲۵</sup>، سندرم SAPHO<sup>۲۶</sup> و یا سندرم مجید (۳۶،۳۴). باید توجه داشت یافته‌های دیگر همچون سروزیت (درد شکم، پریکاردیت، پلوریت)، زخم و یا آفت دهانی و شواهد آزمایشگاهی التهاب اغلب همراه سایر علائم در بیماران دیده می‌شوند.

#### برخورد تشخیصی

با توجه به اشکال بالینی متنوع، برخورد مناسب در هر گروه از بیماران مشکوک به اختلالات خود التهابی بصورت زیر در جدول شماره ۱ و نمودار تشخیصی شماره ۱ طبقه‌بندی می‌گردد:

#### اصول کلی درمان

سه هدف اصلی درمان بیماری‌های خودالتهابی شامل؛ کنترل علائم، بهبود کیفیت زندگی بیمار و پیشگیری از عوارض درازمدت است. سال‌ها درمان علامتی شامل؛ استفاده از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، دوزهای

بالای کورتیکواستروئیدها، کلشی‌سین یا عوامل تعدیل‌کننده فعالیت سیستم ایمنی بود. به استثنای کلشی‌سین در درمان FMF، این درمان‌ها در کنترل علائم بیماری و نشانگرهای التهابی بخصوص پروتئین سرمی آمیلوئید A<sup>۲۷</sup> ناتوان بودند (۳۹،۳۷). در حقیقت معیار مورد استفاده جهت تعیین درمان مناسب، میزان توانایی روش درمانی در مهار سطوح SAA بوده و در صورت عدم حصول نتیجه فوق، روش درمانی باید تغییر یابد (۳۷).

با افزایش دانش در مورد مکانیسم‌های بروز سندرم‌های خودالتهابی، درمان‌های بیولوژیکی جدید کنترل این سندرم‌ها را متحول کرده‌اند، گرچه هنوز جهت درمان FMF، کلشی‌سین محور اصلی درمان بوده و در ۹۰ درصد بیماران مؤثر است (۳۹،۳۶). باید توجه داشت که برنامه درمانی باید برای هر بیمار بطور جداگانه و براساس شدت تظاهرات بالینی که می‌تواند بسیار متنوع باشد تنظیم گردد. علاوه بر آن، هر روش درمانی باید براساس کنترل پارامترهای التهابی، SAA و میزان پروتئین‌آوری بصورت دوره‌ای ارزیابی گردد تا تشخیص و درمان حتی یک روند التهابی پنهان نیز به‌دقت صورت گیرد.

در نگاه اول شاید تصور بر این باشد که با تشخیص نوع بیماری و با توجه به روند پاتوفیزیولوژیک مربوطه و بلوک سیتوکین مربوطه براحتی می‌توان بیماری را کنترل کرد اما عملاً مشاهده شده که عوامل متعددی از جمله افزایش فعالیت آنتی‌آپوپتیک و افزایش ترشح سایر سیتوکین‌های پیش‌التهابی، افزایش تمایل گیرنده‌های سلولی به باقیمانده سیتوکین‌های محلول و کاهش ریزش کمپلکس‌های باندشده به سلول‌ها می‌توانند منجر به شکست درمانی و یا حتی برگشت علائم با شدت بیشتر باشد. در این گونه موارد استفاده از سایر گروه‌های داروهای بیولوژیک علیه سیتوکین‌های دیگر ضرورت پیدا می‌کند (۴۰-۴۲).

سه سیتوکین‌های اصلی که در گروه بیماری‌های انفلامازوموپاتی‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند، شامل؛

23. Systemic onset Juvenile Idiopathic Arthritis

24. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis

25. Deficiency of IL1-Receptor Antagonist

26. Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis

27. Serum Amyloid A:SAA

سینوویوم (غیرتخریبی)، بیشتر در مفاصل بزرگ اندام تحتانی، درد عضلانی و راش جلدی شبه‌باد سرخ (بیشتر در روی مچ پا) نام برد. یافته‌های آزمایشگاهی بیشتر مبنی بر التهاب در فاز حمله بیماری بوده و غیراختصاصی می‌باشند. معیارهای بالینی که تشخیص بیماری در کودکان پیشنهاد گردیده (تحت‌عنوان شاخص Yalcinkaya) شامل موارد زیر است: تب (درجه حرارت زیر بغلی بالاتر از ۳۸ درجه) برای مدت ۶-۷۲ ساعت، ۳ حمله یا بیشتر، درد شکم (برای مدت ۶-۷۲ ساعت، ۳ حمله یا بیشتر)، درد قفسه‌سینه (برای مدت ۶-۷۲ ساعت، ۳ حمله یا بیشتر)، آرتریت (برای مدت ۶-۷۲ ساعت، ۳ حمله یا بیشتر) و سابقه خانوادگی FMF. وجود دو تا یا بیشتر از موارد فوق می‌تواند با حساسیت ۸۶/۵ و اختصاصیت ۹۳/۶ درصد تشخیص FMF را قطعی کند (۴۵). بررسی ژنتیک در موارد تشخیصی خاص مانند یافته‌های غیرعادی، شروع دیررس بیماری و سابقه خانوادگی منفی می‌تواند در تایید تشخیص کمک‌کننده باشد (۴۶). باید توجه داشت امروزه اکثر آزمایش‌های ژنتیکی انجام شده بصورت بررسی تک‌ژنی و تنها شامل انواع شایع موتاسیون‌های مربوطه می‌باشد. لذا در موارد بسیار مشکوک حتی با گزارش منفی آزمایش ژنتیک، با در نظر گرفتن همه جوانب، گاهی آزمایش‌درمانی با کلشی‌سین زیر نظر فوق‌تخصص روماتولوژی انجام می‌پذیرد. باید توجه داشت که مصرف بی‌رویه کلشی‌سین، با توجه به اینکه اغلب دارو در تعداد زیاد جهت مدت طولانی در اختیار بیمار و خانواده وی قرار می‌گیرد، خطر مسمومیت در صورت استفاده بی‌رویه داشته که می‌تواند علائمی همچون؛ تهوع، استفراغ، اسهال، کاهش سطح هوشیاری و در نهایت منجر به کوآگولوپاتی منتشر داخل عروقی و مرگ گردد (۴۷).

### نگاهی به بیماری PFAPA

بیماری PFAPA، اولین بار در سال ۱۹۸۷ تحت عنوان سندرم مارشال معرفی گردید (۲۵). این بیماری جزو بیماری‌های خودالتهابی بوده که علامت عمده آن‌ها

IL-1، IL-6، TNF می‌باشد. در گروه بیماری‌های اینترفرونوپاتی‌ها، مکانیسم اصلی پیام‌رسانی التهاب مسیر JAK/STAT می‌باشد. لذا استفاده از داروهای مهارکننده این مسیر می‌تواند بعنوان محور اصلی درمان قرار گیرد. از این دسته داروها، Baricitinib با نتایج امیدوارکننده‌ای همراه بوده و در ضمن موجب کاهش مصرف کورتیکواستروئیدها و عوارض ناشی از استفاده درازمدت آن‌ها گردیده است (۴۳). این داروهای بیولوژیک در سایر بیماری‌های خودالتهابی از گروه‌های پاتوفیزیولوژیک دیگر هم موثر می‌باشند.

### نگاهی به بیماری FMF

تب مدیترانه‌ای فامیلی<sup>۲۸</sup> یک بیماری التهابی ارثی بوده که بعلت موتاسیون در ژن MEFV، یک ژن کدکننده پروتئین ۷۸۱ آمینواسیدی بنام پیرین، ایجاد می‌گردد. نوع توارث آن اغلب بصورت اتوزومال مغلوب بوده و می‌تواند بصورت انواع هموزیگوت یا هتروزیگوت دیده شود. هرچند که امروزه نوعی از آن با توارث اتوزومال غالب نیز معرفی گردیده است. بررسی آکادمیک این ژن در ایران از سال ۲۰۱۰ آغاز و گزارش‌های مربوط به آن از سال ۲۰۱۴ منتشر گردید (۴۴).

از لحاظ اپیدمیولوژی شروع علائم اغلب در سنین زیر ۲۰ سال بوده و متوسط سن زمان تشخیص بیماری ۴ سالگی می‌باشد. در ایران بیشترین شیوع بیماری با توجه به مراجعات به مراکز ارجاعی، اغلب در بین نژاد آذری، اهالی شمال ایران و ساکنان تهران گزارش شده است. مهم‌ترین علامت، بروز تب دوره‌ای بوده که اغلب ۱-۳ روز طول کشیده و بدون درمان بهبود می‌یابد. فواصل بین تب‌ها متغیر بوده و می‌تواند از هفته‌ای یک بار تا ۱-۲ بار در سال باشد. از سایر علائم که همراه با حملات تب دیده می‌شوند می‌توان از درد شکم (ناشی از التهاب پریتونوم)، درد قفسه‌سینه (ناشی از التهاب پریکارد یا پلور)، آرتریت ناشی از التهاب

<sup>28</sup>. FMF

می‌باشد اما امکان کاهش فواصل بین حملات وجود دارد. جهت پیشگیری از حملات می‌توان از سایمتیدین یا کلشی‌سین استفاده کرد. مشاوره با یک روماتولوژیست کودکان در موارد عدم پاسخ مناسب می‌تواند بسیار سودمند باشد زیرا علاوه بر امکان وجود مقاومت درمانی، همپوشانی با سایر بیماری‌های خودالتهاپی نیز دیده شده است که نیازمند بررسی دقیق‌تر می‌باشد (۱۷، ۵۰).

### نتیجه‌گیری

هرچند که شیوع هر کدام از بیماری خودالتهاپی به تنهایی بسیار پایین بوده اما با تنوع روبه رشد آنها، می‌توانند جزو تشخیص افتراقی‌های مهم بخصوص در موارد دوره‌ای بودن یا پایدار ماندن علائم التهاب در گروه سنی کودکان و یا حتی سنین بالاتر قرار گیرند. در این‌گونه موارد مشاوره با افراد خبره در این زمینه ضمن اتخاذ برخورد بالینی مناسب در جهت تشخیص می‌تواند از بسیاری اقدامات غیرضروری جلوگیری نماید. در حال حاضر روماتولوژیست‌های کودکان در ایران و دنیا می‌توانند مرجع مناسبی در این زمینه باشند.

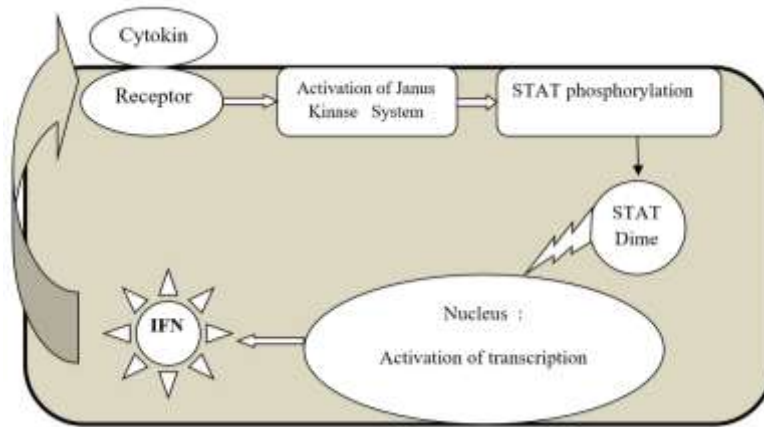
بروز تب دوره‌ای می‌باشد و از شایع‌ترین آنها در دوران کودکی محسوب می‌گردد. مانند سایر موارد تب‌های دوره‌ای در دوران کودکی، رد سایر علل از جمله بیماری‌های عفونی و حتی در موارد مشکوک، رد علل دیگر از جمله سایر بیماری‌های خودالتهاپی، قبل از تشخیص قطعی ضرورت دارد. جهت تشخیص بیماری پنج شاخص زیر توسط انجمن اروپایی معرفی شده است که البته لازم به یادآوری است که حضور همه علائم بالینی در یک بیمار ضرورتی نداشته و شانس بروز هر علامت در یک بیمار حدود ۷۰ درصد است (۴۸):

- ۱- تب برای یک دوره حداقل ۶ ماهه، بالاتر از ۳۸/۵ درجه برای ۷-۲ روز
- ۲- فارنژیت، آدنیت گردنی و یا آفت دهانی
- ۳- رد سایر علل تب دوره‌ای (بوسیله معاینه بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی)
- ۴- رد عفونت، نقص ایمنی، نوتروپنی دوره‌ای
- ۵- در فواصل بین حملات، کودک کاملاً بدون علامت بوده و رشد طبیعی داشته باشد.

در مطالعه‌ای در ایران متوسط سن شروع بیماری در ایران ۱۸ ماهگی و متوسط زمان لازم تا تشخیص ۱۸ ماه ذکر شده است (۴۹). در این مطالعه شایع‌ترین علامت‌ها در بیماران به ترتیب تب تکرارشونده با دوره متوسط ۴/۵ روز و فواصل متوسط ۲۱ روز، فارنژیت در تمامی موارد، آدنیت گردنی در ۶۲ درصد موارد و آفت دهانی در ۴۳ درصد موارد دیده شد. لازم به یادآوری است که تنها ۲۴ درصد موارد تمام علائم را همزمان داشتند. از سایر علائم مشاهده شده می‌توان از استفراغ، درد شکمی، سردرد، ضعف و خستگی و میالژی نام برد.

به منظور کنترل حملات، اغلب دوز منفرد پردنیزولون (۲-۵ mg/kg) مؤثر بوده و ظرف متوسط ۱۰ ساعت حمله را کنترل می‌کند. در صورت عدم پاسخ ظرف ۲۴ ساعت می‌توان از دوز دوم استفاده کرد. هر چند که کورتیکواستروئید در کنترل حملات مؤثر



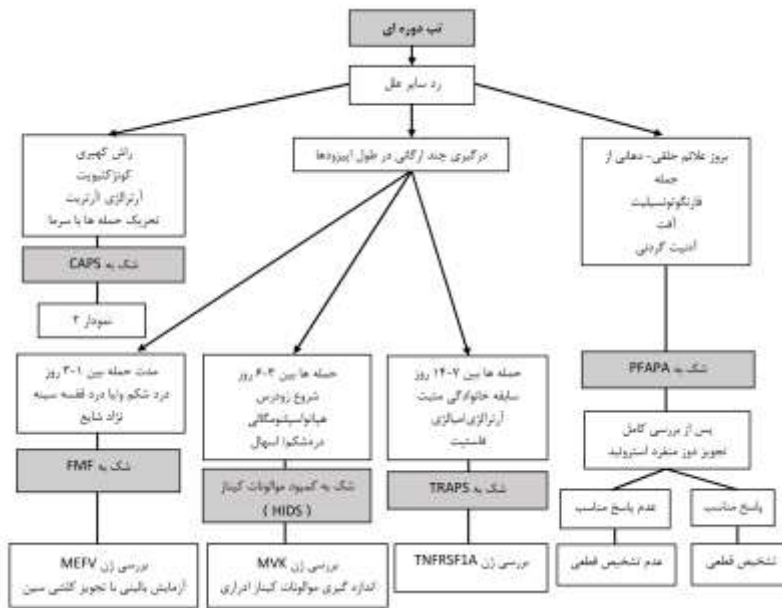


شکل شماره ۱: مسیر تولید اینترلوکین ۱ و نقش آنفلاموزوم(الف)، مسیر تولید انترفرون آلفا(ب)

جدول شماره ۱: آزمون‌های آزمایشگاهی در کودکان مبتلا به تب دوره‌ای		
نوع مطالعه	شرایط بالینی	زمان انجام
CBC , ESR , CRP	تمام بیماران	حداقل ۲ نوبت در فاز با و بدون تب
عکس برداری قفسه سینه	تمام بیماران	در فاز تب
سونوگرافی شکم	تمام بیماران	در فاز تب
ایمونوگلوبین‌های سرم	تمام بیماران	در هر زمان
(بروسلوز) Wright , 2ME	در مناطق شایع	حداقل یک بار در فاز تب
EBV بررسی	در موارد گلودرد و لنفادنوپاتی	در فاز تب
لام خون محیطی	در مناطق شایع	حداقل یک بار در فاز تب
کشت خون	تمام بیماران	حداقل یک بار در فاز تب
کشت حلق	در تمام بیماران دچار گلودرد	در فاز تب
کشت و کامل ادرار	تمام کودکان	حداقل یک بار در فاز تب
آزمایش مدفوع	تمام کودکان	حداقل یک بار
آسپیراسیون مغز استخوان	در موارد مشکوک به بدخیمی	در صورت شک بالا
آزمایش فعالیت کبدی	تمام بیماران	حداقل یک بار در فاز تب
FANA	تمام کودکان	حداقل یک بار ، در هر زمان

**Abbreviations**

- ASC: Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD
- CANDLE: Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature
- CINCA: Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular
- CRMO: Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis
- DAMPs: Damage-Associated Molecular Patterns
- DIRA: Deficiency of IL1-Receptor Antagonist
- FCAS: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome
- FMF: Mediterranean Fever
- JAK/STAT: The Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription
- MWS: Muckle-Wells Syndrome
- NFKB: Nuclear Factor Kappa B
- NLRP3: NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3
- PAMPs: Pathogen-Associated Molecular Patterns
- PAPA: Pyogenic, Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne
- PFAPA: Periodic Fever, Aphthous, Pharyngitis, Adenitis
- RIPK1: Receptor Interacting Serine/Threonine Kinase 1
- SAA: Serum Amyloid A
- SAPHO: Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis
- SAVI: STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy
- SOJIA: Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis
- TRAPS: Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome



نمودار تشخیصی شماره ۱: برخورد اولیه با تب دوره ای در کودکان پس از رد علل عفونی



نمودار تشخیصی شماره ۲: برخورد تشخیصی با کودک مبتلا به تب مزمن و راش پوستی

## References

1. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428-435.
2. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(8):826-831.
3. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(5):925-937.
4. Caso F, Costa L, Nucera V, Barilaro G, Masala IF, Talotta R, et al. From autoinflammation to autoimmunity: old and recent findings. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2305-2321.
5. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133-144.
6. Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):222-237.
7. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1558-1565.
8. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010;140(6):771-776.
9. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015;21(7):677-687.
10. Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, Hoffman HM, Latz E. The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:395-424.
11. Lin B, Goldbach-Mansky R. Pathogenic insights from genetic causes of autoinflammatory inflammasomopathies and interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):819-932.
12. Martinez-Quiles N, Goldbach-Mansky R. Updates on autoinflammatory diseases. *Curr Opin Immunol*. 2018;55:97-105.
13. Álvarez-Errico D, Vento-Tormo R, Ballestar E. Genetic and Epigenetic Determinants in Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:318.
14. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007;447(7143):396-398.
15. Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell*. 2007;128(4):669-681.
16. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(8):832-842.
17. Ahmadinejad Z, Mansori S, Ziaee V, Alijani N, Aghighi Y, Parvaneh N, et al. Periodic Fever: a review on clinical, management and guideline for Iranian patients- part I. *Iran J Pediatr*. 2014;24(1):1-13.
18. Petty R LRM, Lindsley C. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. *Textbook of Pediatric Rheumatology*: Sanders. 2016: 609.
19. Verbsky JW. When to Suspect Autoinflammatory/Recurrent Fever Syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(1):111-125.
20. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. 1999;22(2):175-177.
21. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(2):263-276.
22. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13602.
23. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet*. 1999;22(2):178-181.
24. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean

- fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90(4):797-807.
25. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110(1):43-46.
  26. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009;124(4):e721-728.
  27. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, De Koning HD, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy*. 2012;67(12):1465-1474.
  28. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, Feldmann J, Bodemer C, Lepore L, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood*. 2004;103(7):2809-2815.
  29. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1987;66:57-68.
  30. Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, Aksentijevich I, Gallin JI, Turner ML, et al. Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2022-2027.
  31. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(7):611-615.
  32. Rosé CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT, et al. Pediatric granulomatous arthritis: an international registry. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3337-3344.
  33. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr*. 1985;107(5):689-693.
  34. Eshaghi H, Tahernia L, Sotoudeh S, Ahmadinejad Z, Ziaee V. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a case report, *Journal of Case Reports in Practice (JCRP)* 2018; 6(1): 9-12
  35. Uitto J, Vahidnezhad H, Jazayeri A, Saeidian AH, Youssefian L, Ziaee V, Faghankhani M. Homozygous IL1RN Mutation in Siblings with Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA), *Journal of Clinical Immunology, Journal of Clinical Immunology*. 2020;40(4):637-642
  36. Majeed HA, Kalaawi M, Mohanty D, Teebi AS, Tunjekar MF, al-Gharbawy F, et al. Congenital dyserythropoietic anemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the association with Sweet syndrome in two siblings. *J Pediatr*. 1989;115(5 Pt 1):730-734.
  37. Rigante D, La Torraca I, Avallone L, Pugliese AL, Gaspari S, Stabile A. The pharmacologic basis of treatment with colchicine in children with familial Mediterranean fever. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006;10(4):173-178.
  38. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):14-17.
  39. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(1):117-124.
  40. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678-685.
  41. Nedjai B, Hitman GA, Quillinan N, Coughlan RJ, Church L, McDermott MF, et al. Proinflammatory action of the antiinflammatory drug infliximab in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):619-25.
  42. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301(2):418-426.
  43. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-3052.

44. Sabokbar TMA, Azimi C, Raeskarami SR, Ziaee V, Aghighi Y, Shakoori A. Spectrum of mutations of familial Mediterranean fever gene in Iranian population. *Ann Paediatr Rheum.* 2014;3:11-17.
45. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(4):395-398.
46. Grateau G, Pêcheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, et al. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Qjm.* 2000;93(4):223-229.
47. Sharif A, Mahmoudi G, Ziaee V, Tahghighi F. Colchicine toxicity in a suicidal attempt: considering mental health of patients' relatives, *Journal of Case Reports in Practice (JCRP)* 2015; 3(3):50-52
48. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Koné-Paut I, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1177-1182.
49. Mehregan FF, Ziaee V, Ahmadinejad Z, Tahghighi F, Sabouni F, Moradinejad MH. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome in Iranian Children First Report of Iranian Periodic Fever and Autoinflammatory Registry (IPFAIR). *Iran J Pediatr.* 2014;24(5):598-602.
50. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):38.