Review

Vasculitis in autoinflammatory disorders

Raheleh Assari[1], Vahid Ziaee[2*]

1. Assistant Professor of Pediatric Rheumatology, Pediatric Rheumatology Research Group, Rheumatology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
*.Corresponding Author: E-mail: r1assari@yahoo.com

(Received 6 November 2024; Accepted 20 January 2025)

Abstract

Autoinflammatory diseases are a category of inflammatory conditions characterized by a disruption in the regulation of the myeloid lineage. Unlike autoimmune diseases, which involve dysregulation of the lymphoid lineage and are associated with antibody production, these conditions typically do not involve antibodies. Vasculitides and vasculopathies are observed in this category of inflammatory diseases, manifesting through various mechanisms. These manifestations may be due to the direct effects of the cytotoxicity of IL-1β, type 1 interferon, or the formation of inflammatory immune complexes on endothelial cells. Autoinflammatory diseases include conditions such as inflammasomopathies, DADA2 (deficiency of adenosine deaminase 2), and interferonopathies. Additionally, Behçet's disease and, in children, genetic disorders that present similar symptoms to Behçet's may also exhibit signs of vasculitis and vasculopathy. In treating these diseases, targeting the pathological pathways can provide better assistance to patients, and in some cases, a multi-drug approach may be utilized to control the condition. For genetic deficiencies and monogenic patients, bone marrow transplantation may ultimately benefit these individuals.

Keywords: Autoinflammatory Disorders, Autoimmune Disorders, Vasculitis.

ClinExc 2024;14(68-78) (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-06-11]

واسکولیت‌ها در بیماران خود التهابی

راحله عصاری[1*]، وحید ضیایی[1]

چکیده

بیماری‌های خودالتهابی دسته‌ای از بیماری‌های التهابی هستند که با اختلال در تنظیم رده میلویید خود را نشان می‌دهند این دسته از بیماری‌ها برخلاف بیماری‌های رده اتوایمیون که اختلال در رده لنفوئید و با تولید آنتی‌بادی همراه است فاقد آنتی‌بادی می‌باشد. واسکولیت‌ها و واسکولوپاتی‌ها با مکانیسم‌های مختلف در این دسته از بیماری‌های التهابی دیده می‌شود. این تظاهرات به دلیل تأثیر مستقیم سیتو توکسیتی IL-1β 1 و یا تشکیل کمپلکس‌های ایمنی التهابی بر روی سلول‌های اندوتلیال باشد. از اصلی‌ترین گروه بیماری‌های خود التهابی که می‌تواند با واسکولیت و یا واسکولوپاتی همراه باشد می‌توان به این گروه‌ها اشاره کرد:

الف- بیماری‌های با نقص در ساختار اینفلمیزوم(Inflammasomopathies)

ب- نقص در آنزیم آمینود آمیناز (DADA2)

ج- نقص در مسیر اینترفرون (Interferonopathies)

د- بیماران بهجت یا بیماران مشابه بهجت با نقص ژنتیکی اولیه در کودکان

در درمان این بیماری‌ها باهدف قراردادن مسیر پاتولوژیک کمک بهتری به این بیماران می‌توان کرد و در برخی از بیماران از مسیر چندداروییی برای کنترل بیماری می‌توان کمک گرفت و در نقص‌های ژنتیک و بیماران مونوژنیک شاید این بیماران در نهایت از پیوند مغز استخوان سود ببرند؛ لذا بر آن شدیم به بررسی واسکولیت‌ها در زمینه بیماران خودالتهابی و درگیری مسیر پاتولوژیک آنها مروری داشته باشیم چه‌بسا با تعیین مسیر درگیری بتوان مسیر درمان را در زمینه درمان و کاهش عوارض تغییر داد.

واژه‌های کلیدی: اختلالات خود التهابی، اختلالات خود ایمنی، واسکولیت.

۱. استادیار روماتولوژی کودکان، گروه تحقیقاتی روماتولوژی کودکان، مرکز تحقیقات روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه تحقیقاتی روماتولوژی کودکان Email : r1assari@yahoo.com

تاریخ دریافت:۱۴۰۳/۰۸/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۰۹/۱۷ تاریخ پذیرش:۱۴۰۳/۱۱/۰۱

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-06-11]

مقدمه

واسکولیت ها التهاب جدار عروق هستند که نه تنها سایز عروق از جمله کوچک، متوسط و بزرگ در تقسیم‌بندی مورد توجه قرار می‌گیرد، بلکه از نظر پاتولوژی عملکرد و ساختاری نیز مهم می‌باشد. واسکولیت یا واسکولوپاتی با تابلوهای بالینی متعدد می‌تواند ناشی از بیماری‌های اتوایمیون، بیماری‌های نقص ایمنی، عفونت‌ها و داروها می‌باشد. بیماری‌های اتواینفلمیتری هم جدا از بقیه عوامل نیست و می‌تواند با واسکولیت ها همراه باشد (۱).

بیماری‌های اتواینفلمیتری مونوژنیک می‌توانند با تظاهرات واسکولیت خود را نشان بدهند و شاید در مواردی اولین تظاهرات بالینی این بیماری‌ها را شامل شود. در این گروه از بیماری‌ها سیستم ایمنی ذاتی در غیاب فعالیت سلول‌های اتوایمیونیتی و لنفوسیت‌های تولیدکننده اتوآنتی‌بادی[1] دچار اختلال می‌شود. به عبارت دیگر، در حالی‌که بیماری‌های اتوایمیون با اختلال در سیستم ایمنی اکتسابی و رده لنفوئیدی همراه می‌باشند، بیماری‌های خودالتهابی با اختلال در رده سلول‌های میلوئیدی و سیستم ایمنی ذاتی همراه می‌باشند.

گرچه مکانیسم دقیق ایجادکننده تظاهرات واسکولیت در این بیماری‌ها مشخص نیست شاید این تظاهرات به دلیل تاثیر مستقیم سیتوتوکسیتی، IL-1β، اینترفرون تیپ[1] و یا تشکیل کمپلکس‌های ایمنی التهابی بر روی سلول‌های اندوتلیال باشد. بیماران خودالتهابی علایمی مانند؛ تب‌های دوره‌ای و عودکننده، ضایعات پوستی، زخم‌های پوستی و گاهی گانگرن محیطی، سروزیت، آرتریت لنفادنوپاتی، درگیری سیستم عصبی نوروپاتی و درگیری چشمی پیدا می‌کنند که این علایم به‌طور مشابه معمولا در واسکولیت‌ها هم دیده می‌شود. بنابراین بیمار با تظاهر غالب واسکولیت تشخیص اینکه واسکولیت در زمینه بیماری خودالتهابی یا خود ایمیون ایجاد شده دچار چالش تشخیصی می‌شود.

در نتیجه تصمیم گرفتیم در این مقاله به بررسی دقیق‌تر واسکولیت‌ها در بیماران خود التهابی با تقسیم‌بندی گروه‌های اصلی و مسیر درگیری فیزیوپاتولوژی بپردازیم. چه بسا با تشخیص درست مسیر درمانی اغلب تغییر پیدا می‌کند و این موضوع کمک‌کننده درمان و کاهش عوارض بیماری می‌شود.

الف) اختلال در مسیر Inflammasome

اینکه آیا واسکولیت‌ها در این دسته از بیماری‌ها جزیی از تابلوی بالینی بیماری هستند و یا تنها همراهی با آنها دارند مورد بحث می‌باشد. در مطالعاتی فعال‌کردن Inflammasome با التهاب عروق و واسکولیت در موش‌ها همراهی داشته است. البته هنوز هم علت ایجاد واسکولیت در بیماری‌های وابسته به Inflammasome معلوم نیست. با این وجود با همراهی برخی از واسکولیت‌ها در این بیماری‌ها افزایش پاسخ سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی در این بیماران را عامل موثر واسکولیت‌ها دانستند (۳).

در بیماری تب مدیترانه‌ای[2] از شایع‌ترین بیماری‌های اتواینفلمیتری که با علایم؛ تب، میالژی، گاهی درد شکم طولانی و راش که علایم واسکولیت را تقلید می‌کند واسکولیت عروق کوچک متوسط و گاهی موارد گزارش شده درگیری عروق بزرگ دیده می‌شود. شایعترین واسکولیت در این بیماران IgA Vasculitis می باشد که در ۷-۱ درصد موارد بیماری تب مدیترانه‌ای دیده می‌شود که به صورت راش‌های قابل لمس پورپوریک گلومرونفریت و خونریزی گوارشی علامت پیدا می‌کند. از طرف دیگر دیده شده که موتاسیون MEFV در این بیماران بیشتر دیده می‌شود. واسکولیت IgA در بیماران FMF تابلوی بالینی متفاوتی دارد حملات متعدد در دوره‌های مختلف دارد در بچه‌های کوچکتر دیده می‌شود و راش‌ها در نقاط غیرمعمول‌تری مانند صورت و تنه ظاهر می‌گردد (۴).

[1]. B,T Cells

[2]. FMF

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-06-11]

فرم دیگر واسکولیت در این بیماران درگیری عروق متوسط به صورت ندول‌های پوستی زخم‌های پوستی نوروپاتی و درگیری شریان‌های ارگان های داخلی می باشد که توجیه کننده علایم پلی آرتریت ندوزا PAN می‌باشد و در یک درصد موارد FMF دیده می‌شود. علایم PAN در این بیماران در سن جوانتر با میالژی شدیدتر موارد بیشتری از هماتوم پری‌رنال گزارش شده است. با این وجود این بیماران پروگنوز بهتری دارند. در این بیماران تیتر بالای ASO گزارش شده است ولی همراهی FMF-PAN با هپاتیت B گزارش نشده است. هنوز نتیجه قطعی حاصل نشده که PAN در بیماران FMF تنها یک همراهی می‌باشد و یا جزیی از تابلوی بالینی بیماری FMF می باشد (۵).

به هر حال بیماری‌های التهابی در بیماری FMF به علت افزایش پاسخ التهابی در آنها بیشتر دیده می‌شود. واسکولیت‌های دیگری هم در بیماری FMF دیده می‌شود که به صورت موردی گزارش شده‌اند و شامل درگیری سیستم عصبی واسکولیت عروق کرونری واسکولیت عروق بزرگ(تاکایاسو) می‌باشد (۶).

ضایعات پوستی در بیماری‌های وابسته به کرایوپرین[۳] به صورت درماتوزهای کهیری نوتروفیلیک با شواهد ارتشاح اطراف عروقی سلول‌های التهابی بدون وجود واسکولیت می‌باشند.

در سایر بیماری‌های اتواینفلمیتری وابسته به Inflammasome مانند بیماری هیپر IgD و بیماری سندرم‌های پریودیک وابسته به رسپتور گیرنده TNF TRAPS در واسکولیت‌های گزارش شده بیشتر التهاب لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌ها دیده می‌شود و شواهد ارتشاح ماکروفاژها نوتروفیل‌ها و یا واسکولیت لوکوسیتوکلاستیک دیده نمی‌شود (۲-۱، ۶).

[3]. CAPS

ب- واسکولیت مونوژنیک ناشی از کمبود آدنوزین دآمیناز (DADA2)

نقص در ADA2 باعث یک واسکولوپاتی/واسکولیت با تظاهرات اتواینفلمیتری می‌شود که ناشی از نقص عملکرد در ژن CECR1[4] می‌باشد که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد. بیشترین موتاسیون در این بیماران موتاسیون p.G47R بود این موتاسیون بیشتر در جمعیت یهودیان گرجی دیده شده است که بیشتر از نژاد افراد اروپای شرقی می‌باشند. بیماران با این موتاسیون بیشتر علایم شبیه به PAN را دارند ولی بیمارانی که غیر از این موتاسیون را دارند بیشتر علایم واسکولوپاتی پوستی همراه با علایم استروک را دارند.

آدنوزین د آمیناز یک فاکتور رشد اندوتلیال می‌باشد و همچنین باعث تمایز ماکروفاژهای M2 می‌شود. نقص در آنزیم ADA2 یکپارچگی در سلول‌های اندوتلیال را از بین برده باعث تخریب اندوتلیال عروقی می‌شود و همچنین باعث فعالیت غالب ماکروفاژهای M1 پیش التهابی و در نتیجه التهاب اطراف عروقی با واسطه TNF می‌گردد (۷). علایم بالینی در بیماران طیف گسترده‌ای دارد واز تظاهرات پوستی به تنهایی به سمت بیماری سیستمیک با تظاهرات غالب سیستم عصبی و تشکیل آنوریسم در عروق احشایی که با علایم پلی آرتریت ندوزا PAN مشابهت زیادی دارد. علایم بالینی در بیماران شامل؛ تب، استروک زودرس در کودکان، لویدو راسموزا[5]، واسکولیت ندولار، افزایش آزمایش‌های واکنش التهابی نوروپاتی محیطی واسکولیت ندولار و گاها نقص ایمنی خفیف، آپلازی گلبول‌های قرمز و نوتروپنی دیده می‌شود.

تظاهرات پوستی شایع‌ترین تظاهر بالینی در DADA2 می‌باشد و در بیشتر از ۷۵ بیماران دیده می‌شود. بیوپسی پوستی ضایعات لویدوئیدی ارتشاح غالب بینابینی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها همراه با ارتشاح لنفوسیت‌های T اطراف عروقی بدون واسکولیت واضح در بیماران با

[4]. Cat Eye Syndrome Chromosome Region Candidate 1

[5]. Livedo Racemosa

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-06-11]

سن کمتر دیده می‌شود. در حالی‌که، در بیماران با بیماری PAN پوستی واسکولیت غیرگرانولوماتوزی عروق کوچک و متوسط دیده می‌شود (۸).

در بیماران گزارش شده ۵۰ درصد از بیماران DADA2 تظاهرات بالینی عصبی نشان داده‌اند. MRI انجام شده در این بیماران انفارکت ایسکمی لاکونار حاد یا مزمن را نشان می‌دهد که بیشتر در هسته‌های عمقی مغز[6] و یا ساقه مغز دیده می‌شود. درگیری ماده سفید ساب کورتیکال در این بیماران کمتر دیده می‌شود. استروک‌های ایسکمیک در سنین Infancy هم دیده شده است. استروک‌های هموراژیک و خونریزی‌های داخل مغزی در این بیماران دیده می‌شود گرچه شاید این اتفاق به دلیل مصرف ضد پلاکت‌ها و وارفارین در این بیماران باشد. تظاهرات عصبی مانند حملات ایسکمیک گذرا با درگیری یک یا بیشتر از اعصاب کرانیال درگیری عروق بزرگتر و آنوریسم‌های عروق مغزی دیر تشخیص داده شده می‌شوند. بقیه تظاهرات نادر مانند؛ دی‌پلژیک یا پاراپلژیک اسپاستیک، نوروپاتی پریفرال، آتاکسی، ناشنوایی نوروسنسوری، مونونوریت مولتیپلکس، لابیرنتیت انسفالوپاتی و آتروفی مغزی هم در این بیماران دیده می‌شود.

این واسکولیت می‌تواند ارگان‌های دیگر مثل؛ قلب کلیه و سایر ارگان‌ها را نیز درگیر کند. موردهای متعددی با علایم انوریسم عروق شریانی کلیه فشارخون بالا استنوز عروق شریانی کلیه و اسکار گلومرولی دیده می‌شود. علایم دستگاه گوارش شامل درد شکم بیماری التهابی روده در ۱۰ درصد از بیماران دیده شده است. پاتولوژی این بیماران شبیه به پاتولوژی بیماران التهابی روده در بیماران شبیه به CVID[7] می‌باشد. نکروز روده سوراخ شدن دستگاه گوارش استنوز یا آنوریسم شریان مزانتریک یا سلیاک در موارد نادر دیده شده است. بیماری کبدی هم در این بیماران دیده می‌شود. افزایش آنزیم کبدی هپاتواسپلنومگالی و پورتال هیپرتانسیون در کمتر از ۱۰ درصد بیماران دیده شده است (۹).

از نظر نقص ایمنی در این بیماران هیپوگاما گلوبونمی با ارجحیت IgM دیده می‌شود. همچنین کاهش Memory B Cell در خون محیطی و کاهش تمایز B cell ها دیده می‌شود. این نقص در سلول‌های Bcell و پاسخ بعضی از بیماران به مایکوفنولات مافتیل[8] بیان کننده درگیری هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در این بیماری اتواینفلماتوری می‌باشد. با این وجود پاتوژنز بیماری هنوز شناخته شده نیست. بیماران با التهاب زیاد و ضایعات واسکولیت لویدوئید و علایم بالینی استروک مغزی در سن پایین، تظاهرات شبیه به PAN و دارا بودن شرح حال درگیری افراد خانواده، ازدواج فامیلی و مقاومت به درمان‌های معمول بهتر است از نظر دارا بودن ژن CECR1 مورد بررسی قرار بگیرند (۹-۷).

درمان یا هیچ توافق بالینی برای درمان وجود ندارد. داروهای anti-TNF در بسیاری از موارد موثر بوده است. در برخی از بیماران درمان با FFP به علت دارا بودن پلاسما DADA2 موثر بوده است. همچنین در بیماران با علایم پوستی واضح MMF موثر بوده است. در آینده درمان با آنزیم جایگزین ADA2 می‌تواند موثر باشد (۱۰).

ج- بیماری‌های اتواینفلمیتری اینترفرونوپاتی همراه با واسکولوپاتی[9]

یک واسکولوپاتی از دسته اینترفرونوپاتیهای تیپ [1] که به صورت اسپورادیک و یا موتاسیون اتوزومال در ژن پروتئین غشایی ۱۷۳ (TMEM173) به ارث می‌رسد. یک موتاسیون افزایش عملکرد[10] در پروتئین STING می‌باشد در نتیجه آن افزایش مزمن INF-β و علایم همراه با آن می‌باشد. بعد از اینکه بیماری شناخته شد

6. Deep Brain Nuclei
7. Common Variable Immundeficiency
8. MMF
9. SAVI:STING-associated vasculopathy with onset in infancy
10. Gain of Function

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-06-11]

گزارشات متعدد از سراسر دنیا بیان کننده این نکته بود که بیماری چندان بیماری نادری نمی‌باشد. در محیط آزمایشگاهی همچنین پروتئین STING به‌طور مستقیم بر عملکرد سلول‌های اندوتلیال تاثیر گذاشته و باعث شروع پروسه التهابی و انعقادی می‌شود. در نتیجه این موتاسیون باعث التهاب مزمن در اندوتلیال عروقی می‌شود که منجر به ایجاد راش‌های واسکولیتی و پروسه انسداد عروقی در بیماران SAVI می‌شود.

تظاهرات بالینی SAVI شامل؛ تب، بیحالی، آنمی خفیف خستگی و اختلال در رشد به علاوه درگیری پوستی و درگیری ریه گاها به‌صورت درگیری بافت بینابینی ریه و فیبروز می‌باشد. تظاهرات پوستی از همه تظاهرات زودتر ظاهر می‌شوند. ضایعات می‌توانند به صورت قرمزی پلاک‌ها و ندول‌های پورپوریک، لویدورتیکولاریس ضایعات زخمی و دردناک که در نهایت منجر به اسکار می‌شود که این اسکارها به علت ایجاد این ضایعات در نواحی آکرال (انگشتان گوش و نوک بینی) منجر به از دست دادن بافت و در برخی از موارد قطع انگشتان می‌شود. پدیده رینود در این بیماران گزارش شده و معاینه کاپیلاروسکوپی پیچ خوردگی[11] دیده می‌شود. اریتم اطراف ناخن و دیستروفی‌های ناخن هم در این بیماران رویت می‌شود. گاهی اوقات برخورد با هوای سرد ضایعات پوستی را تشدید می‌کند (۱۱). در پاتولوژی ضایعات پوستی این بیماری التهاب در عروق کوچک با ترشح نوتروفیل‌ها و تغییرات میکروترومبوتیک دیده می‌شود. علایم مخاطی شامل؛ زخم‌های دهانی و آفت‌های مخاط دهانی و سوراخ شدن سپتوم دیواره بینی دیده می‌شود.

درگیری ریوی در این بیماران در مراحل اولیه بیماری بی‌علامت می‌باشد و در صورت پیشرفت می‌تواند تبدیل به فیبروز ریه شود. در بعضی از بیماران لنفادنوپاتی ناف ریه و واطراف نای دیده می‌شود و در بیوپسی بافت ریه ترشح التهابی لنفوسیتیک دیده می‌شود (۱۲).

[11]. Tortusity

معمولا در این بیماران ANA با تیتر بالا مثبت میباشد و سطح ایمونوگلوبولین‌های IgG و IgA هم فزاینده می‌باشد. آنتی‌کاردیولیپین و آنتی‌بادی b2 گلیکوپروتئین[1] می‌تواند مثبت باشد.

مثبت‌شدن آنتی‌نوتروفیلیک آنتی‌بادی[12] شاید به علت علایم بالینی تقریبا مشابه تشخیص به سمت گرانولوماتوز همره با پلی آنژئیت[13] برود. بالا بودن سطح اینترفرون در این بیماران باعث شک به بیماری SAVI شده و بررسی مولکولی در این بیماران تاییدی بر تشخیص می‌باشد. درمان در درمان SAVI از درمان‌های مختلف شامل؛ ایمونوساپرسیوها، کورتیکواستروئیدها متوتروکسات، آنتی TNF، آنتی‌بادی مونوکلونال، CD-20 و IVIG استفاده می‌کنند ولی موارد مقاوم زیادی گزارش شده است. امروزه در موارد مقاوم از داروهای مهارکننده JAK[14] استفاده می‌کنند که باعث بهبود ضایعات پوستی فعال و مانع از پیشرفت ILD[15] می‌شود. البته گاها مارکرهای التهابی طبیعی نمی‌شوند. البته این داروهای مهارکننده JAK عوارض جدی دارند که مهمترین آنها عفونت‌های ویرال شدید به علت اختلال عملکرد شدید در Tcells می‌باشد. بنابراین بیماران مصرف کننده مهارکننده JAK باید تحت مراقبت شدید بابت ویروس‌ها باشند و در برخی از موارد از پروفیلاکسی IVIG و کوتریموکسازول در بیماران مصرف کننده استفاده گردد (۲-۱، ۱۲-۱۱).

د- بیماران بهجت و مشابه بهجت در کودکان[16]

یک سندرم مونوژنیک اتواینفلمیتری می‌باشد که علایم بیماری بهجت را تقلید می‌کند. این بیماری به علت موتاسیون هتروزیگوت با نفوذ بالا در TNF α -induced protein 3(TNFAIP3/A20) می‌باشد TNFAIP3 . یک پروتئین کلیدی مهارکننده پروتئین‌های پیش‌التهابی در بدن از جمله پروتئین تنظیم

[12]. c-ANCA
[13]. GPA
[14]. Janus Kinase
[15]. Interstitial lung disease
[16]. HA20:Haploinsufficiency of A20

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-06-11]

کننده Nuclear factor Kappa-B (NF-KB) می‌باشد. در موتاسیون در ژن تولیدکننده این پروتئین با از دست دادن عملکرد این پروتئین، فعالیت سیتوکین‌های التهابی به خصوص سیگنال‌های NF-KB زیاد می‌شود. درمان مناسبی برای این بیماری وجود ندارد موارد درمان‌شده با مهارکننده TNF مهارکننده رسپتور IL1 و مهارکننده رسپتور IL6 استفاده کرده‌اند. در این بیماران تشخیص زودرس و درمان زودتر می‌تواند دوره بیماری و در نهایت پروگنوز بیماری را بهتر کند. در نتیجه توجه به علایم بیماری اهمیت به سزایی در این بیماران دارد. همه بیماران که دارای ژن می‌باشند دارای علامت هستند و کاهش نفوذ ژن در هیچکدام از اعضای خانواده گزارش نشده است. علایم بالینی اولیه بیماری می‌تواند از هفته اول تولد تا زمان بزرگسالی ظاهر شود ولی اکثر بیماران در سن زیر ۱۰ سال علایم اولیه را نشان دادند. علایم بالینی بیماری هتروژن و بین اعضای خانواده می‌تواند تظاهرات متعددی داشته باشد. حتی در طول دوره بیماری علایم بیماری در طی سال‌ها ابتلا می‌تواند متفاوت باشد. از تظارات اولیه و شایع این بیماران زخم‌های دهانی و ژنیتالیا و دستگاه گوارش می‌باشد که شک به تشخیص را مطرح می‌سازد. علایم دیگری که در طول دوره بیماری در زمان‌های متفاوت می‌تواند ایجاد شود شامل؛ شکایات گوارشی پلی‌آرتریت آرترالژی درگیری پوستی و تب‌های عودکننده مطرح می‌باشد. البته درگیری چشمی و درگیری قلبی با شیوع کمتر دیده شده است (۱۳).

به علت تشابهات بالینی، این بیماران اغلب با تشخیص اولیه بیماری آرتریت ایدیوپاتیک جوانان بیماری کرون و بیماری PFAPA[17] و به خاطر اتوآنتی‌بادی‌های مثبت گاها با بیماری لوپوس در کودکان درمان می‌شوند.

ضایعات آفتی به صورت عودکننده هر ماه یا هر چند ماه ظاهر می‌شوند می‌تواند تنها علامت آفت باشد و یا همراه با علایم دیگر مانند؛ تب، درد شکم و آرترالژی باشد. افت‌ها می‌توانند منفرد یا به تعداد متعدد در سایزهای ۲-۰/۵ سانتیمتر باشند و امکان دارند ۱۰-۷ روز طول بکشند و بهبود آنها در بیشتر موارد همراه با اسکار می‌باشد. افت‌های دهانی در لب ها، زبان، گونه‌ها، لثه، کام سخت و آفت‌های ژنیتالیا در وولو واژن و اسکروتوم و آفت‌های دستگاه گوارش از مری تا رکتوم و پرینئوم دیده می‌شوند (۱۴).

این بیماران در حدود ۷۰ درصد موارد به علت تشابه علایم بالینی در ابتدا تشخیص بیماری بهجت گذاشته می‌شود. با وجود این تشابه‌های تفاوت‌هایی هم وجود دارد که کمک به تشخیص بیماری HA20 از بیماری پلی‌ژنیک بهجت می‌کند (جدول شماره ۱)، علایم منحصری که در بیماری HA20 دیده می‌شود که کمک به تمایز این بیماری از بیماری بهجت می‌کند که شامل؛ وجود اسکار در زخم‌های دهانی، یووئیت ایزوله قدامی یا واسکولیت رتین با التهاب نکروزی، تب‌های عودکننده، التهاب شدید دستگاه گوارش، وجود متغیر اتوآنتی‌بادی‌های مثبت و بالا بودن عوامل التهابی و بیماری با تشخیص بیماری بهجت که به درمان‌های مختلف مقاوم می‌باشد.

جدول شماره ۱: علایم بالینی و آزمایشگاهی کمک‌کننده جهت تمایز Hapoinsufficiency(HA20) و بیماری بهجت[۱۳]

Behcet disease	HA20	علامت بالینی
در اوایل بزرگسالی	بیشتر در اوایل کودکی	شروع بیماری
	اتوزومال غالب	توارث
معمولاً وجود ندارد.	عودکننده	تب
معمولاً بدون اسکار با آفت‌های دهانی	بهبودی با اسکار	زخم‌ها
- پان یووئیت یا یووئیت خلفی - ارتشاح سطحی عودکننده رتین که بعد از چند روز بدون اسکار بهبود می‌یابد. - پری فلبیت محیطی انسدادی رتین	بیماری شدید چشمی: -یووئیت قدامی -واسکولیت رتین و کوروئیدیت با التهاب نکروزان	چشم‌ها
درد شکمی (معمولا خفیف)	اسهال(خونی)	دستگاه گوارش
معمولا الیگوآرتریت	بیشتر پلی آرتریت	موسکولواسکلتال
اغلب نرمال	مخصوصا در موقع عود بیماری بالا هست.	ESR/CRP
اغلب منفی می‌باشد.	تیتر پایین و تغییر در تیتر مثبت آنتی‌بادی/امکان وجود تظاهرات شبیه به لوپوس و سایر تظاهرات اتوایمیون	اتوآنتی‌بادی‌ها و تظاهرات اتوایمیون

[17]. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-06-11]

علایم آزمایشگاهی

علایم آزمایشگاهی واکنشگرهای فاز حاد مخصوصا در حملات عود بیماری افزایش می‌یابد و در شرایط بین حملات طبیعی می‌باشد. البته موارد نادری از ثابت ماندن واکنشگرهای فاز حاد در بین حملات حتی با وجود شروع درمان گزارش شده است. گاهی اوقات مثبت بودن متغیر اتو آنتی بادی‌ها مانند آنتی‌نوکلئارآنتی‌بادی anti-dsDNA (ANA) و anti-Sm/RNP دیده‌شده است. در برخی از بیماران آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین و لوپوس‌آنتی‌کوآگولانت مثبت می‌باشد. همچنین این بیماران گاهی از عفونت‌های مکرر رنج می‌برند که در این بیماران نقص در ایمونوگلوبولین‌های زیر مجموعه IgG عدم پاسخ به واکسن پلی‌ساکاریدی و لنفوپنی دیده می‌شود و به‌همین دلیل در گروه نقص ایمنی تقسیم بندی نشده قرار می‌گیرند.

در این بیماران به علت تشابه با بیماری بهجت تست پاترژی انجام شده که تعداد کمی مثبت بوده است. همچنین HLAB5 هم در موارد اندک در این بیماران مثبت گزارش شده است. بیوپسی در موارد پوستی کمک چندانی نکرده و علایم اختصاص التهاب مزمن بدون وجود واسکولیت را نشان داده است.

درمان همه بیماران به درمان نیاز دارند بعضی از بیماران به کشی سین به تنهایی پاسخ می‌دهند. برخی از بیماران از درمان مونوتراپی و یا درمان ترکیبی سود می‌برند و در آنها درمان‌هایی[۲] شامل؛ گلوکوکورتیکوئیدها داروهای ایمونوساپرسیو و و مهارکننده‌های سیتوکین‌ها[۱۸] مانند مهارکننده TNF، آنتی IL1- و آنتی IL6 سود می‌برند. در موارد مقاوم به درمان‌های مختلف بیماران از پیوند مغز استخوان سلول‌های اتولوگ هماتوپوئیتیک سود می‌برند (۱۵-۱۳).

[18]. DMARD:Disease- Modifying Anti-Rheumatic Drugs

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-06-11]

References

1. Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in systemic autoinflammatory diseases. Frontiers in Pediatrics. 2018 3;6:377.
2. Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Agarwal V, Negi VS. Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. Rheumatology international. 2018;38(1):13-24.
3. Xia M, Boini KM, Abais JM, Xu M, Zhang Y, Li PL. Endothelial NLRP3 inflammasome activation and enhanced neointima formation in mice by adipokine 0visfatin. Am J Pathol. 2014; 184:1617–1628.
4. Ozcakar ZB, Cakar N, Uncu N, Celikel BA, Yalcinkaya F .Familial Mediterranean fever-associated diseases in children. QJM12017;10:287–290.
5. Hatemi G, Masatlioglu S, Gogus F, Ozdogan H Necrotizing vasculitis associated with Familial Mediterranean fever. Am J Med 2004;117:516–519.
6. Lamprecht P, Moosig F, Adam-Klages S, Mrowietz U, Csernok E, Kirrstetter M, Ahmadi-Simab K, Schroder JO, Gross WL. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). Annals of the Rheumatic Diseases. 2004 Nov 1;63(11):1518-1520.
7. Batu ED, Karadag O, Taskiran EZ, Kalyoncu U, Aksentijevich I, Alikasifoglu M, Özen S. A case series of adenosine deaminase 2-deficient patients emphasizing treatment and genotype-phenotype correlations. The Journal of rheumatology. 2015 Aug 1;42(8):1532-1534.
8. Caorsi R, Penco F, Schena F, Gattorno M. Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA2 deficiency. Pediatr Rheumatol Online J. 2016 8;14:51.
9. Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. Orphanet journal of rare diseases. 2018;13:1-7.
10. Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, Kumar P, Stone D, Jones A, Romeo T, Barham B, Pinto-Patarroyo G, Toro C, Soldatos A. Treatment strategies for deficiency of adenosine deaminase 2. New England Journal of Medicine. 2019 Apr 18;380(16):1582-1584.
11. Volpi S, Picco P, Caorsi R, Candotti F, Gattorno M. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. Pediatric Rheumatology. 2016;14:1-2.
12. Tang X, Xu H, Zhou C, Peng Y, Liu H, Liu J, Li H, Yang H, Zhao S. STING-associated vasculopathy with onset in infancy in three children with new clinical aspect and unsatisfactory therapeutic responses to tofacitinib. Journal of Clinical Immunology. 2020;40:114-22.
13. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, Go E, Gül A, Hoffmann P, Leavis HL, Ozen S, Schwartz DM, Stone DL, van Royen-Kerkof A. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-kB-mediated autoinflammatory disease. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(5):728-735.
14. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, Go E, Gül A, Hoffmann P, Leavis HL, Ozen S, Schwartz DM, Stone DL, van Royen-Kerkof A. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-kB-mediated autoinflammatory disease. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(5):728-735.
15. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, Stoffels M, Park YH, Zhang Y, Yang D, Demirkaya E, Takeuchi M, Tsai WL, Lyons JJ. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. Nature genetics. 2016;48(1):67-73.
16. Jc J. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65:1-1.
17. Lee JJ, Alsaleem A, Chiang GP, Limenis E, Sontichai W, Yeung RS, Akikusa J, Laxer RM. Hallmark trials in ANCA-associated vasculitis (AAV) for the pediatric rheumatologist. Pediatric Rheumatology. 2019;17:1-5.
18. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2000;43(11):2481-2487.
19. Stegmayr BG, Gothefors L, Malmer B, Müller DE, Nilsson K, Sundelin B. Wegener granulomatosis in children and young adults: a case study of ten patients. Pediatric nephrology. 2000;14:208-213.
20. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, Cuttica R, Khubchandani R, Lovell DJ, O'Neil KM, Quartier P. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(5):790-797.
21. Van Wijngaarden RA, van Rijn L, Hagen EC, Watts RA, Gregorini G, Tervaert JW, Mahr AD, Niles JL, de Heer E, Bruijn JA, Bajema IM. Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody–associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008;3(1):237-252.
22. Akbulut S. Multiple ileal perforations in a patient with Wegener’s granulomatosis: a case report and literature review. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2012;16(4):857-862.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-06-11]

23. Cabral DA, Uribe AG, Benseler S, O'Neil KM, Hashkes PJ, Higgins G, Zeft AS, Lovell DJ, Kingsbury DJ, Stevens A, McCurdy D. Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2009;60(11):3413-3424.
24. Tan LT, Davagnanam I, Isa H, Taylor SR, Rose GE, Verity DH, Pusey CD, Lightman S. Clinical and imaging features predictive of orbital granulomatosis with polyangiitis and the risk of systemic involvement. Ophthalmology. 2014;121(6):1304-1309.
25. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Annals of internal medicine. 1992;116(6):488-498.
26. Cellucci T, Tyrrell PN, Pullenayegum E, Benseler SM. von Willebrand factor antigen—a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis?. Rheumatology. 2012;51(10):1838-1845.
27. Lee K, Kim T, Fujimoto K, Moriya H, Watanabe H, Tateishi U, Ashizawa K, Johkoh T, Kim EA, Kwon O. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. European radiology. 2003;13:43-51.
28. Ito K, Minamimoto R, Yamashita H, Yoshida S, Morooka M, Okasaki M, Mimori A, Kubota K. Evaluation of Wegener's granulomatosis using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Annals of nuclear medicine. 2013;27:209-216.
29. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(9):1583-1594.
30. Geetha D, Jin Q, Scott J, Hruskova Z, Hanouneh M, Little MA, Tesar V, Seo P, Jayne D, Pagnoux C. Comparisons of guidelines and recommendations on managing antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. Kidney International Reports. 2018 Sep 1;3(5):1039-1049.
31. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DR, Pan-Thames Renal Research Group. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. American journal of kidney diseases. 2003;41(4):776-784.
32. Bingham D, Muscal E, Nanda K, Wahezi DM, Spalding SJ, Twilt M, Benseler S, Cabral DA. A10: younger age and severity of renal presentation distinguishes microscopic polyangiitis from granulomatosis with polyangiitis in children: an ARChiVe study. Arthritis & Rheumatology. 2014;66:S15-16.
33. Peco-Antic A, Bonaci-Nikolic B, Basta-Jovanovic G, Kostic M, Markovic-Lipkovski J, Nikolic M, Spasojevic B. Childhood microscopic polyangiitis associated with MPO-ANCA. Pediatric nephrology. 2006;21:46-53.
34. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, Mccluskey RT. Nomenclature of systemic vasculitides. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1994;37(2):187-192.
35. Gendelman S, Zeft A, Spalding SJ. Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): a contemporary single-center cohort. The Journal of rheumatology. 2013;40(6):929-35.
36. Gendelman S, Zeft A, Spalding SJ. Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): a contemporary single-center cohort. The Journal of rheumatology. 2013;40(6):929-935.
37. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, Kuznetsova T, Staessen JA, Velthuis S, Crijns HJ, Tervaert JW, Heymans S. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2010;62(2):627-634.
38. Raffray L, Guillevin L. Updates for the treatment of EGPA. La Presse Médicale. 2020;49(3):104036.
39. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, Pagnoux C, Mouthon L, Guillevin L, French Vasculitis Study Group. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. Journal of autoimmunity. 2013;43:60-69.
40. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, Kuemmerle-Deschner JB, Zimmerhackl LB, Gassner I, Benseler SM. Takayasu arteritis in children and adolescents. Rheumatology. 2010;49(10):1806-1814.
41. Aeschlimann FA, Barra L, Alsolaimani R, Benseler SM, Hebert D, Khalidi N, Laxer RM, Noone D, Pagnoux C, Twilt M, Yeung RS. Presentation and disease course of childhood-onset versus adult-onset Takayasu arteritis. Arthritis & Rheumatology. 2019 Feb;71(2):315-323.
42. Fan L, Zhang H, Cai J, Yang L, Liu B, Wei D, Yu J, Fan J, Song L, Ma W, Zhou X. Clinical course and prognostic factors of childhood Takayasu's arteritis: over 15-year comprehensive analysis of 101 patients. Arthritis Research & Therapy. 2019;21:1-2.
43. Mason JC. Surgical intervention and its role in Takayasu arteritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2018;32(1):112-124.
44. Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, Desbois

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-06-11]

AC, Domont F, Savey L, Terrier B, Geri G, Rosenzwajg M, Klatzmann D, Fourret P. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. Arthritis & rheumatology. 2015 May;67(5):1353-1360.
45. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, Buoncompagni A, Lazar C, Bilge I, Uziel Y, Rigante D. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(5):798-806.
46. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, Papa M, Salerno A, Bottazzi B, Bozzolo EP, Greco M, Rovere-Querini P, Baldissera E, Del Maschio A. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. Arthritis research & therapy. 2014;16:1-0.
47. Arnaud L, Haroche J, Toledano D, Cacoub P, Mathian A, Costedoat-Chalumeau N, Le Thi Huong-Boutin D, Cluzel P, Gorochov G, Amoura Z. Cluster analysis of arterial involvement in Takayasu arteritis reveals symmetric extension of the lesions in paired arterial beds. Arthritis & Rheumatism. 2011;63(4):1136-40.
48. Aeschlimann FA, Eng S, Grosse-Wortmann L, Benseler S, Laxer R, Hebert D, Yeung RS. Patterns of vascular involvement in childhood Takayasu Arteritis. Arthritis & Rheumatology. 2015;67:3685-3687.
49. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, Brouwer E, Cimmino MA, Clark E, Dasgupta B, Diamantopoulos AP. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(5):636-643.
50. Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki JI, Hirao K, Isobe M. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: sensitive detection of recurrences. JACC: Cardiovascular Imaging. 2012;5(4):422-429.
51. De Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman BM, Kone-Paut I, Lahdenne P, Marks SD. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides–the SHARE initiative. Rheumatology. 2019 Apr 1;58(4):656-671.
52. Terao C, Yoshifuji H, Nakajima T, Yukawa N, Matsuda F, Mimori T. Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: from genetic findings to clinical application. Scandinavian journal of rheumatology. 2016;45(1):80-82.
53. Alquraini A, Garguilo S, D'Souza G, Zhang LX, Schmidt TA, Jay GD, Elsaid KA. The interaction of lubricin/proteoglycan 4 (PRG4) with toll-like receptors 2 and 4: an anti-inflammatory role of PRG4 in synovial fluid. Arthritis research & therapy. 2015;17:1-2.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-06-11]