

### Review

## *Vasculitis in autoinflammatory disorders*

Raheleh Assari<sup>1</sup>, Vahid Ziaee<sup>2\*</sup>

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-1 $\beta$ , 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).

## واسکولیت‌ها در بیماران خود التهابی

راحله عساری<sup>۱\*</sup>، وحید ضیایی<sup>۱</sup>

### چکیده

بیماری‌های خود التهابی دسته‌ای از بیماری‌های التهابی هستند که با اختلال در تنظیم رده میلوپید 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  $IL-1\beta$  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 چندارویی 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 خود التهابی 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.

Email : r1assari@yahoo.com

\*نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه تحقیقاتی روماتولوژی کودکان

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

## مقدمه

در نتیجه تصمیم گرفتیم در این مقاله به بررسی دقیق‌تر واسکولیت‌ها در بیماران خود التهابی با تقسیم‌بندی گروه‌های اصلی و مسیر درگیری فیزیوپاتولوژی پردازیم. 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 جزئی از تابلوی بالینی بیماری هستند و یا تنها همراهی با آنها دارند مورد بحث می‌باشد. در مطالعاتی فعال کردن 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<sup>۲</sup> از شایع‌ترین بیماری‌های اتوایمنی‌تری که با علائم تب، میالژی، گاهی درد شکم طولانی و راش که علائم 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 می‌باشد که در ۷-۱ درصد موارد بیماری تب مدیترانه‌ای دیده می‌شود که به صورت راش‌های قابل لمس پورپوریک گلوومرونفریت 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 غیر معمول‌تری مانند صورت و تنه ظاهر می‌گردد (۴).

واسکولیت‌ها التهاب جدار عروق هستند که نه تنها سبب 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 اتوایمنیون، بیماری‌های نقص ایمنی، عفونت‌ها و داروها می‌باشد. بیماری‌های اتوایمنی‌تری هم جدا از بقیه عوامل نیست و می‌تواند با واسکولیت‌ها همراه باشد (۱).

بیماری‌های اتوایمنی‌تری مونوژنیک می‌تواند 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 اتوایمنی‌تی و لنفوسیت‌های تولیدکننده اتوآنتی‌بادی<sup>۱</sup> دچار اختلال می‌شود. به عبارت دیگر، در حالی که بیماری‌های اتوایمنیون 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-1 $\beta$ ، اینترفرون تیپ<sup>۱</sup> و یا تشکیل کمپلکس‌های ایمنی التهابی بر روی سلول‌های اندوتلیال باشد. بیماران خودالتهابی علائمی 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 علائم به‌طور مشابه معمولاً در واسکولیت‌ها هم دیده می‌شود. بنابراین بیمار با تظاهر غالب واسکولیت تشخیص اینکه واسکولیت در زمینه بیماری خودالتهابی یا خود ایمنیون ایجاد شده دچار چالش تشخیصی می‌شود.

<sup>۲</sup>. FMF

<sup>۱</sup>. B, T Cells

## ب- واسکولیت مونوژنیک ناشی از کمبود آدنوزین دامیناز (DADA2)

نقص در ADA2 باعث یک واسکولوپاتی/واسکولیت با تظاهرات اتواینفلمتری می‌شود که ناشی از نقص عملکرد در ژن CECR1<sup>4</sup> 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 علائم شبیه به PAN را دارند ولی بیماران که غیر از این موتاسیون را دارند بیشتر علائم واسکولوپاتی پوستی همراه با علائم استروک را دارند. آدنوزین دامیناز 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). علائم 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 علائم پلی آرتريت ندوزا PAN مشابهت زیادی دارد. علائم بالینی در بیماران شامل؛ تب، استروک زودرس در کودکان، لویدو راسموزا<sup>5</sup>، واسکولیت ندولار، افزایش آزمایش‌های واکنش التهابی نوروپاتی محیطی واسکولیت ندولار و گاهی 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

فرم دیگر واسکولیت در این بیماران درگیری عروق متوسط به صورت ندول‌های پوستی زخم‌های پوستی نوروپاتی و درگیری شریان‌های ارگان‌های داخلی می‌باشد که توجه‌کننده علائم پلی آرتريت ندوزا PAN می‌باشد و در یک درصد موارد FMF دیده می‌شود. علائم 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 تیر بالای ASO گزارش شده است ولی همراهی FMF-PAN با هیپاتیت 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 می‌باشد (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<sup>۳</sup> به صورت درماتوزهای کهیری نوتروفیلیک با شواهد ارتشاح اطراف عروقی سلول‌های التهابی بدون وجود واسکولیت می‌باشند.

در سایر بیماری‌های اتواینفلمتری وابسته به Inflammasome مانند بیماری هیپر IgD و بیماری سندرم‌های پرودییک 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 لوکوسیتو کلاستیک دیده نمی‌شود (۲-۱، ۶).

<sup>4</sup>. Cat Eye Syndrome Chromosome Region Candidate 1

<sup>5</sup>. Livedo Racemosa

<sup>3</sup>. CAPS

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 مافیل<sup>۸</sup> بیان کننده درگیری هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در این بیماری اتواینفلماطوری می‌باشد. با این وجود پاتوژنز بیماری هنوز شناخته شده نیست. بیماران با التهاب زیاد و ضایعات واسکولیت لویدوئید و علائم 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 (۷-۹).

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 علائم پوستی واضح MMF موثر بوده است. در آینده درمان با آنزیم جایگزین ADA2 می‌تواند موثر باشد (۱۰).

### ج- بیماری‌های اتواینفلماطوری ایترفرنونوپاتی همراه با واسکولوپاتی<sup>۹</sup>

یک واسکولوپاتی از دسته ایترفرنونوپاتیهای تیپ<sup>۱</sup> که به صورت اسپورادیک و یا موتاسیون اتوزومال در ژن پروتئین غشایی ۱۷۳ (TMEM173) به ارث می‌رسد. یک موتاسیون افزایش عملکرد<sup>۱۰</sup> در پروتئین STING می‌باشد در نتیجه آن افزایش مزمن INF- $\beta$  و علائم همراه با آن می‌باشد. بعد از اینکه بیماری شناخته شد

سن کمتر دیده می‌شود. در حالی که، 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<sup>۶</sup> 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، لایبرنتیت 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 علائم آنوریسم عروق شریانی کلیه فشارخون بالا استنوز عروق شریانی کلیه و اسکار گلوبولوی دیده می‌شود. علائم 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 COVID<sup>۷</sup> می‌باشد. نکروز روده سوراخ شدن دستگاه گوارش استنوز یا آنوریسم شریان مزاتریک یا سلیاک در موارد نادر دیده شده است. بیماری کبدی هم در این بیماران دیده می‌شود. افزایش

<sup>۸</sup>. MMF

<sup>۹</sup>. SAVI-STING-associated vasculopathy with onset in infancy

<sup>۱۰</sup>. Gain of Function

<sup>۶</sup>. Deep Brain Nuclei

<sup>۷</sup>. Common Variable Immundeficiency

معمولا در این بیماران ANA با تیترا بالا مثبت می‌باشد و سطح ایمونوگلوبولین‌های IgG و IgA هم فزاینده می‌باشد. آنتی‌کاردیولیپین و آنتی‌بادی b2 گلیکوپروتئین<sup>۱</sup> می‌تواند مثبت باشد.

مثبت شدن آنتی‌نوتروفیلیک آنتی‌بادی<sup>۱۲</sup> شاید به علت علائم بالینی تقریبا مشابه تشخیص به سمت گرانولوماتوز هم‌مره با پلی‌آرژتیت<sup>۱۳</sup> 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، متوترکسات، 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<sup>۱۴</sup> استفاده می‌کنند که باعث بهبود ضایعات پوستی فعال و مانع از پیشرفت ILD<sup>۱۵</sup> می‌شود. البته گاهی 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<sup>۱۶</sup>

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

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 گاهی 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<sup>۱۱</sup> 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. علائم 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 اطراف نای دیده می‌شود و در بیوپسی بافت ریه ترشح التهابی لنفوسیتیک دیده می‌شود (۱۲).

<sup>۱۲</sup>. c-ANCA

<sup>۱۳</sup>. GPA

<sup>۱۴</sup>. Janus Kinase

<sup>۱۵</sup>. Interstitial lung disease

<sup>۱۶</sup>. HA20:Haploinsufficiency of A20

<sup>۱۱</sup>. Tortusity

ضایعات آفتی به صورت عودکننده هر ماه یا هر چند ماه ظاهر می‌شوند می‌تواند تنها علامت آفت باشد و یا همراه با علائم دیگر مانند تب، درد شکم و آرتراژی باشد. افت‌ها می‌توانند منفرد یا به تعداد متعدد در ساینزهای ۲-۵/۰ سانتیمتر باشند و امکان دارند ۱۰-۷ روز طول بکشند و بهبود آنها در بیشتر موارد همراه با اسکار می‌باشد. افت‌های دهانی در لب‌ها، 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 علائم 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)، علائم 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 نکروز، 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: علائم بالینی و آزمایشگاهی کمک‌کننده جهت تمایز HA20 و Hapoin sufficiency و بیماری بهجت<sup>۱۳</sup>

Behcet disease	HA20	علامت بالینی
در اوایل بزرگسالی	بیشتر در اوایل کودکی	شروع بیماری
معمولاً وجود ندارد.	عودکننده	تورنت
معمولاً بدون اسکار با آفت‌های دهانی	بهبودی با اسکار	زخم‌ها
- پان یووئیت یا یووئیت خلفی - ارشاح 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 (معمولاً خفیف)	اسهال (خونی)	دستگاه گوارش
معمولاً الیگوارتریت	بیشتر پلی آرتريت	موسکولواسکلنال
اغلب نرمال	مخصوصاً در موقع عود بیماری بالا هست.	ESR/CRP
اغلب منفی می‌باشد.	تیترا پابین و تغییر در تیترا مثبت آنتی‌بادی‌المنکان وجود تظاهرات شبیه به لوپوس و سایر تظاهرات اتوایمیون	اتوآنتی‌بادی‌ها و تظاهرات اتوایمیون

کندنده 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 علائم 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. علائم بالینی اولیه بیماری می‌تواند از هفته اول تولد تا زمان بزرگسالی ظاهر شود ولی اکثر بیماران در سن زیر ۱۰ سال علائم اولیه را نشان دادند. علائم بالینی بیماری هتروژن و بین اعضای خانواده می‌تواند تظاهرات متعددی داشته باشد. حتی در طول دوره بیماری علائم بیماری در طی سال‌ها ابتلا می‌تواند متفاوت باشد. از تظاهرات اولیه و شایع این بیماران زخم‌های دهانی و ژنیتالیا و دستگاه گوارش می‌باشد که شک به تشخیص را مطرح می‌سازد. علائم دیگری که در طول دوره بیماری در زمان‌های متفاوت می‌تواند ایجاد شود شامل؛ شکایات گوارشی پلی‌آرتريت آرتراژی 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 آرتريت ایدیوپاتیک جوانان بیماری کرون و بیماری PFAPA<sup>17</sup> و به خاطر اتوآنتی‌بادی‌های مثبت گاه‌ها با بیماری لوپوس در کودکان درمان می‌شوند.

17. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis

### 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 آنتی نوکلئار آنتی بادی anti-dsDNA (ANA) و anti-Sm/RNP دیده شده است. در برخی از بیماران آنتی بادی آنتی کاردیولپین و لوپوس آنتی کوآگولانت 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 پلی ساکاریدی و لنفوپنی دیده می‌شود و به همین دلیل در گروه نقص ایمنی تقسیم بندی نشده قرار می‌گیرند.

در این بیماران به علت تشابه با بیماری بهجت تست پاترزی 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<sup>۲</sup> شامل؛ گلوکوکورتیکوئیدها داروهای ایمونوساپرسیو و مهارکننده‌های سیتوکین‌ها<sup>۱۸</sup> 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

## References

- Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in systemic autoinflammatory diseases. *Frontiers in Pediatrics*. 2018 3;6:377.
- 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.
- Xia M, Boini KM, Abais JM, Xu M, Zhang Y, Li PL. Endothelial NLRP3 inflammasome activation and enhanced neointima formation in mice by adipokine Ovisfatin. *Am J Pathol*. 2014; 184:1617–1628.
- Ozcakar ZB, Cakar N, Uncu N, Celikel BA, Yalcinkaya F. Familial Mediterranean fever-associated diseases in children. *QJM* 2017;10:287–290.
- Hatemi G, Masatlioglu S, Gogus F, Ozdogan H. Necrotizing vasculitis associated with Familial Mediterranean fever. *Am J Med* 2004;117:516–519.
- 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.
- Batu ED, Karadag O, Taskiran EZ, Kalyoncu U, Aksentijevich I, Alikasifoglu M, Ozen 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.
- Caorsi R, Penco F, Schena F, Gattorno M. Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA2 deficiency. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 8;14:51.
- Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2018;13:1-7.
- 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.
- Volpi S, Picco P, Caorsi R, Candotti F, Gattorno M. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14:1-2.
- 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.
- 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- $\kappa$ B-mediated autoinflammatory disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(5):728-735.
- 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- $\kappa$ B-mediated autoinflammatory disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(5):728-735.
- 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.
- Jc J. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-1.
- Lee JJ, Alsalem 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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, Crijs 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

- AC, Domont F, Savey L, Terrier B, Geri G, Rosenzweig 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, Gorochoy 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/teglycan 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.