

THE BULLETIN OF PEDIATRIC RHEUMATOLOGY SOCIETY OF IRAN

PRSI

فصلنامه انجمن روماتولوژی کودکان ایران (علمی ترویجی)



فصلنامه بهار ۱۴۰۱
شماره ششم

LAVLI: A new
Autoinflammatory
Disorder

تب مدیترانه‌ای فامیلی
بارداری، باروری و شیردهی
و چالش‌های همراه

Meetings In
Rheumatology





فصلنامه بهار ۱۴۰۱

- همکاران این شماره : استاد بزرگوار :
- صاحب امتیاز: انجمن روماتولوژی کودکان ایران
- مدیر مسئول : دکتر وحید ضیائی
- مدیر مسئول : دکتر ناهید اصلانی
- همانند این شماره : استاد بزرگوار :
- جناب آقای دکتر رضا شیاری
- جناب آقای دکتر فرهاد صالح زاده
- و سرکار خانم دکتر عاطفه حبیبی

پیشگفتار ۱

بررسی مقالات : ۲

گزارش یک تجربه : توجه به شکایت و دغدغه مادر در طب کودکان بسیار حائز اهمیت است! ۴

تب مدیترانه ای فامیلی ، بارداری، باروری و شیر دهی ، و چالشهای همراه ۱۰

Meeting In Rheumatology ۱۳

دستاوردهای علمی اعضا انجمن روماتولوژی کودکان ایران ۱۶

لینک گراند راندهای انجمن در زمستان ۱۴۰۱ ۱۷

همکاران محترم می توانند نظرات و دیدگاههای خود را در مورد فصلنامه انجمن از طریق پست الکترونیک و شناسه تلگرام زیر به اطلاع سردبیر و مدیر مسئول محترم برسانند.

Pria1390@gmail.com

@PediatricRhe2020



پیشگفتار

بهار که از راه می‌رسد
جوانه سر می‌زند، شکوفه می‌شکفت
باران نهم می‌بارد آسمان نفس می‌کشد
بهار که از راه می‌رسد
زمین سبز می‌شود بلبل نغمه خوان می‌شود
روز نو می‌شود سال نکومی شود
سیا و وجودت رایه دست مهریان بهار بسیار تازندگی دارد تو حاری کند

تاریخ پاکستان

بیا و چون بهار طراوت و شکفتن و لبخند و مهربانی و زیبایی و سبزی و تازگی را به هر که دل به زمستان سپرده هدیه کن که بهار می‌آید و می‌رود اما تو در تابستان و پاییز و زمستان هم که بمانی بیهار آفرین خواهی شد

بیا و تو بهار آفرین باش
تا دشت دشت مهربانی بروید
هزار هزار خنده بشکند
باران باران محبت بیارد
تـهـار آـفـرـینـبـاش

همراهان گرامی درودی دوباره بر پهنانی بیکران دل های گرم و مهربان شما پروردگار مهربان را شاکریم که پس از یک سال همراهی شما سروران گرامی توانستیم در سال جدید با شماره دیگری از فصلنامه انجمن روماتولوژی کودکان ایران در خدمت شما عزیزان باشیم. از کلیه اساتید و همکاران بزرگوار که در تهییه مطالب این شماره همکاری داشتند صمیمانه سپاسگزاریم و امید آن داریم با همراهی و حمایت های بی دریغ شما بزرگواران بتوانیم گامی موثر درجهت اعتلای علم روماتولوژی کودکان ایران برداریم.

هیئت تحریریه فصلنامه روما تولوژی کودکان ایران



دکتر رضا شیری^۱

﴿ گزارش یک تجربه

توجه به شکایت و دغدغه مادر در طب کودکان بسیار حائز اهمیت است !

چندی پیش مادری نسبتاً جوان با نگرانی از لنگش پسر پنج ساله اش به کلینیک من مراجعه کرد. مادر از لنگش و درد گهگاهی اندام تحتانی که از حدود ۷ ماه قبل شروع شده بود شکایت داشت. درد و لنگش بعد از فعالیت های فیزیکی ایجاد می شد و با استراحت بهبود می یافت. سابقه بیماری خاصی در خانواده وجود نداشت. این کودک به دلیل لنگش در طی این ۷ ماه توسط مادر به پزشکان متعددی مراجعه نموده بود ولی تمامی اطباء متفق القول بودند که این کودک مشکلی ندارد و آزمایشات ابتدایی انجام شده در محدوده نرمال بودند. در زمان مراجعه، این پسر بچه بسیار هیپرآکتیو بود و لحظه ای در مطب آرام و قرار نداشت، بطوریکه در ابتدای ورود به اتاق، اقدام به برهم زدن وسایل روی میز معاینه کرد و سپس شروع به پریدن روی صندلی ها نمود تا حدی که من را به ستوه آورد. به مادر گفتم؛ با این حجم از فعالیتی که من می بینم قطعاً فرزند شما مشکلی ندارد و لنگشی هم اگر هست تنها ناشی از فعالیت های بیش از حد پسر شما است. بنابراین بهتر است که به روانپزشک اطفال مراجعه کنید.

مادر مجدداً از من درخواست نمود تا برای کودک عکس و آزمایش بنویسم و معتقد بود که پزشکان دیگر هم توجه ای به نگرانی او نداشته اند و کودک را بیمار نمی دانند. من هم از آنجایی که تنها نکته مثبت در معاینه ام هیپرموبیلیتی و مختصراً درد در ساق پای چپ بود که متأسفانه بدلیل خنده های عجیب کودک واقعاً امکان ارزیابی شدت و محل دقیق آن امکان پذیر نبود، به مادر اطمینان دادم که مشکلی ندارد و پس از توصیه های لازم در مورد هیپرموبیلیتی مفاصل تصمیم به نگارش داروهای حمایتی نمودم که این بار مادر مجدداً با خواهش فراوان نظر من را به فیلمی که از کودک در زمان لنگش گرفته بود جلب نمود.



۱. فوق تخصص روماتولوژی کودکان، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بهداشت، سلامت، احساسات، آموزش و ارتقای کمی و کیفی دانسته های علمی فرزند برای بیشتر مادران امروز، مهم تراز قبل است. به این ترتیب، مشاهده می کنیم تغییرات منشی مادران انکار نشدنی است. به نظر می رسد دو دسته تغییر به موازات هم رخ داده است؛ یک دسته ای از مهارت های مادری ممکن است کم شده باشد. دسته ای از توانمندی های مادری هم ممکن است در گرایش مادرهای جوان بیشتر شده باشد که مادران گذشته به آنها توجه نمی کردند.

یکی از مسائل مهم در رابطه مادر و فرزند، حفظ رابطه عاطفی و احساسی است و کودک از نظر روحی، به شکل های مختلف با مادر مرتبط شود. این ارتباط گاها دغدغه های مادر را در پی دارد که توجه به این دغدغه ها گاهرا راهگشای مشکلاتی است که احتمالا خیلی برای ما نمایان نیستند. لذا توجه به این دغدغه ها قویا توصیه میگردد.



در فیلم تهیه شده، واضح کودک در راه رفتن لنگش داشت. با دیدن فیلم نظر بالینی من عوض شد، و تصمیم به درخواست اسکن استخوان نمودم. در کمال ناباوری گزارش اسکن افزایش جذب در ناحیه تیبیبا با احتمال ضایعه تومورال بود. از ناحیه مربوط رادیوگرافی تهیه شد که درگیری یک سوم پروگریمال تیبیبا مشاهده گردید. در بیوپسی انجام شده متاسفانه استوسارکوم گزارش گردید. هر چند در رفتارهای کودک در معاینه بالینی شواهد چشمگیری در خصوص شک به مشکلی جدی در کودک وجود نداشت اما دغدغه و نگرانی مادر منجر به تغییر در مدیریت درمانی کودک و تشخیص صحیح شد.





دکتر عاطفه حبیبی^۱

► LAVLI: A new Autoinflammatory Disorder

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-36941-y>

Constitutively active Lyn kinase causes a cutaneous small vessel vasculitis and liver fibrosis syndrome

Received: 30 August 2022

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper

Accepted: 22 February 2023

محققان یک بیماری خودالتهابی را شناسایی کرده اند که به دنبال موتاسیون در ژن LYN ایجاد میشود (یک رگولاتور مهم پاسخ ایمنی در سلامت و بیماری) این بیماری را به نام LAVLI, Lyn kinase-associated vasculopathy and liver fibrosis نامیدند. این مطالعه در Nature communication منتشر شده است.

LAVLI ابتدا در یک کودک بیمار به دنبال تست ژنتیک شناسایی شد، که موتاسیون آن در ژن LYN کدکننده پروتئین Lyn kinase بود. متعاقباً دو کودک بیمار دیگر با دوموتاسیون دیگر در همان ژن شناسایی شدند. هر سه آنها به فاصله کوتاهی از تولد بیمار شدند. ۲ تا از آنها در سال اول زندگی به سمت فیبروز کبدی رفتند. هر ۳ آنها واسکولیت جلدی نوتروفیلی عروق کوچک را با شروع پری ناتال داشتند.

مشخصه این بیماری ایمنی، التهاب با تعداد بالای نوتروفیل است که منجر به آسیب عروق کوچک می شود. در این مطالعه مشخص شد که در این ۳ بیمار با موتاسیون، LYN لین کیناز دائم فعال باقی می ماند و خاموش نمی شود، که منجر به افزایش مهاجرت نوتروفیل، تغییر در سیگنال التهابی، activated scar و فیبروز سلول های کبدی می شود.

در نتیجه، این مطالعه Lyn kinase را به عنوان هدف درمانی داروها برای واسکولیت عروق کوچک غیر سندرمیک و سایر انواع فیبرоз کبدی به دنبال التهاب پیشنهاد می کند.

۱. فوق تخصص روماتولوژی کودکان، عضوهیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی یزد

با شناسایی SRC به عنوان اولین پروتوبانکوژن انسان و شناخت موتاسیون سوماتیک GOF در SRC که منجر به کانسر کولون و متاستاز کبدی می شود و موتاسیون های germline GOF که منجر به ترومبوسیتوپنی، میلوفیبروز و پاتولوژی استخوانی غیر التهابی می شود، پتانسیل اونکوژنیک سایر اعضای خانواده Src kinase مورد توجه قرار گرفت.

اینجا ۳ کودک پسر غیرخویشاوند با ۳ جهش denovo در Src-family tyrosine kinase, Lyn kinase, LYN را توصیف می کنیم.

هر ۳ آنها با التهاب سیستمیک و واسکولیت نوتروفیلی عروق کوچک مکرر تظاهر کردند. ۲ تا از آنها با موتاسیون truncating فیبروز کبدی داشتند که یکی از آنها به دنبال درمان با مهار کننده Src kinase به نام داساتینیب پهلوود یافتند.

Identification of the LYN mutations and clinical characterization

در این مطالعه از بیمار ۱ که با التهاب سیستمیک غیرقابل توجیه تظاهر کرده بود و والدینش WES در خون کامل انجام شد. نتیجه آن یافتن یک موتاسیون nonsense germline در منطقه کدینگ Src kinase, LYN, c.1524C>G, p.Y508 بود که منجر به برش (TRUNCATION) در ۵ آمینواسید ترمینال شامل تیروزین تنظیمی در پوزیشن p.Y508 می شود.

در بیمار ۲ targeted NGS panel یک موتاسیون missense را در LYN, c.1523A>T شناسایی کرد که منجر به جابجایی تیروزین در پوزیشن ۵۰۸ با فنیا، الین شد.

missense p.Y508F WES موتاسیون ۳ در بیمار بالینی در پولیپیکیدی میگیرد. که در germline LYN, c.1519C>T, p.Q507* را شناسایی کرد. منجر به از دست دادن ۶ امینواسید ترمینال شامل p.Y508 می‌شود.

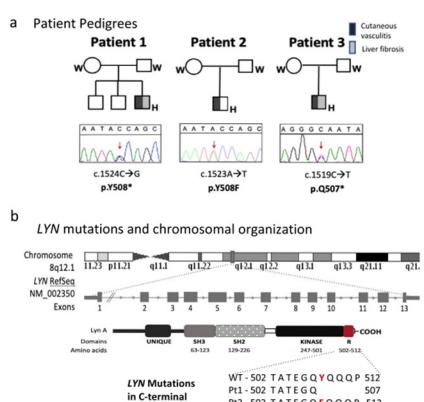


Fig. 1 | Discovery of de novo GOF mutations in *Lyn* as cause of cutaneous vasculitis and liver fibrosis syndrome. a, The pedigree shows a de novo variant in *Lyn* in each of the three patients. Squares and circles represent male and female family members, respectively; solid symbols and open symbols indicate affected and unaffected family members, respectively. In Patient 1 and Patient 3 the truncating mutations p.Y508S* and p.Q507* result in the loss of the 5 or 6 terminal amino acids, respectively; and in Patient 2, the amino acid substitution from a tyrosine to a phenylalanine prevents phosphorylation in the C-terminal regulatory domain of Lyn kinase.

Constitutively active Lyn kinase causes a cutaneous small vessel vasculitis and liver fibrosis syndrome

التهاب نوتروفیلی hallmark بسیاری از بیماریهای مونوژنیک خودالتهابی است.

پاتوفیزیولوژی مکانیسم هایی که در تنظیم extravasation سلول های اینمنی آسیب دیده به بافت های مجاور نقش دارند به خوبی شناخته نشده اند. در اینجا ۳ پسر غیرخویشاوند با واسکولیت جلدی نوتروفیلی عروق کوچک و التهاب سیستمیک با شروع بی بیناگار، داریم.

دو واریان NGS Src-family tyrosin kinase ، LYN در de novo ایجاد شدند که منجر به فعال سازی Lyn kinase می شود. مونوژنیک بیماری های خودالتهابی شد که با التهاب شدید سیستمیک با شروع پری ناتال و التهاب اختصاصی ارگان بروز می کند.

ارشاج بافتی توسط سلول های ایمنی ذاتی فعال شده شامل مونوکوپیت ها، ماکروفازها و نوتروفیل ها در صورتی که درمان نشود منجر به آسیب سریع و پیشرونده در ارگان می شود که می تواند جند ارگان، دادگیر کند.

یافتن موتاسیون GOF de novo در IL-1 activating inflammasome (NLRP3, NLRC4,NLRP1, Pyrin) و سنسورهای وایرال فعال شده IFN Type 1 (STING , RIG 1,IFIH1 , MDA 5)

مسیر ایمپتی دانی در التهاب استریل سد. استفاده مجدد از داروهایی که سیتوکین های التهابی را هدف قرار میدهند و نقش برجسته سیتوکین های پیش التهابی از جمله IL-1-TNF, 1-IFN را در پاتوژنر بیماری های خودالتهابی تایید کرده است و سنسورهای ویروسی و INFLAMMASOME را به عنوان اهداف حسیده دارای تمدّعه دارم شناساند. کرده است.

نقش اعضای Src family kinase در ایجاد التهاب استریل و بیماری
در انسان ها به تازگی شناخته شده است. نقش مضاعف Src kinase در تعديل سیگنالینگ گیرنده های سطحی شامل TLRs, FC receptors, integrins , GF receptors , adhesion molecules و نقش آنها در تنظیم عملکرد کمپلکس سلولی مثل پرولیفراسیون ، تمایز سلولی، آپوپتوز، مهاجرت و متابولیسم به خوبی شناخته شده است.

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی هر ۳ بیماران در **table 1** آورده شده. هر ۳ اینها ضایعات جلدی پورپوریک منتشر (2a,b fig) تب و CRP بالا در ساعت‌ها اولیه زندگی داشتند. بیمار ۱ و ۲ هپاتوسیلنومگالی، افزایش انزیم‌های کبدی و ترومبوسیتوپنی شدید داشتند. بیمار ۱ به دلیل ترومبوسیتوپنی تحت اسپلنکتومی قرار گرفت و به دنبال آن منجر به لکوسیتوز، ترومبوسیتوز و انمی پایدار بعد از اسپلنکتومی شد. در سن ۲۱ ماهگی همچنان افزایش گذرا در اتوانتی بادی‌هایی شامل ANA, anti-sm, anti-SSA, anti-mitochondrial, APLA بدون تظاهرات بالینی اتوایمیون دیده شد. افزایش پایدار در آنزیم‌های کبدی منجر به بیوپسی کبد در ۲۲ ماهگی شد. که ارت翔 لنفوцитی خفیف پری پورتال، کلستر ماکروفازها و نوتروفیل های پراکنده در سینوس‌های هپاتیک و پورت، داکتونپنی بیلیاری واضح و فیبروز پری سینوزوفیدال زودرس را نشان داد.

ساخیر تظاهرات بالینی شامل درد متناوب شکم و بیضه، سردرد، اریتم کونژنکتیو و پری اربیت، آرتراژی و میالژی که بعد از ترومما یا ورزش بدتر می‌شود. انجام MRI در حین میالژی ادم عضله و فاشیت رانشان می‌دهد. Fig 2b بیمار ۳ اخیراً با سن حاملگی ۳۷ هفته متولد شده است با IUGR و هیدروسل مادرزادی. در ۵ ماهگی الاستوگرافی کبد سیروز کبدی را نشان داد. ترومبوسیتوپنی بیمار با اتئرسبت بهبود یافت و در صورت عدم بهبود ترانسامینیت و اسکور بالای الاستوگرافی شروع داساتینیب برای وی مدنظر است.



Clinical and laboratory features	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Clinical presentation			
Age of disease onset	1st day of life	1st day of life	1st day of life
Age at diagnosis	2 years 6 months old	15 years-old	4 months old
Presenting Symptoms	Purpuric rash, hepatosplenomegaly, fever, thrombocytopenia at birth	Mild purpuric rash at birth, fever, and generalized severe purpuric rash at the age of 3 months	Hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, and discrete purpuric rash at birth
Hydrops fetalis	Yes, intra-uterine platelet and PRBC transfusion at 29 weeks of GA	No	No, had congenital hydrocele
Liver fibrosis	Yes	No	Yes
Other clinical manifestations	Recurrent parotitis, abdominal pain, periorbital edema and erythema, conjunctivitis, epididymitis, headaches, arthralgias, oral ulcers, fatigue, GVHD-like colitis	Recurrent abdominal pain, periorbital edema and erythema, conjunctivitis, epididymitis, headaches, arthralgias, oral ulcers, fatigue, GVHD-like colitis	Intrauterine growth restriction, failure to thrive, transient periorbital erythema, jaundice, direct hyperbilirubinemia
Laboratory findings*			
ESR (mm/lh)	64	ND	ND
CRP (mg/L)	14-86.5	46-166	6.5-107.6
SAA (mg/L)	ND	182-984	ND
CBC	Mild anemia, mild leukocytosis, moderate to severe thrombocytopenia	Mild leukocytosis	Mild anemia, moderate leukocytosis, moderate to severe thrombocytopenia
LFTs	Increased ALT, AST and GGT	Normal ALT, AST and GGT	Increased ALT, AST and GGT
Autoantibodies	Positive ANA, anti-Sm, anti-SSA, ACL IgG, LAC, anti-mitochondrial, RF, anti-TPO	Negative by clinical tests, transient positivity for ANA on research testing once	Borderline anti-PR3
Complement	nl CH50, C3, C4	nl C3, C4	ND
CD4/CD8/B/NK lymphocytes (abs #)	High/high/nl/nl	nl/nl/nl	High/high/high/high
IgG/IgA/IgM	nl/nl/low	nl/nl/low	nl/low/nl
Skin biopsies	Small vessel vasculitis with neutrophilic infiltrate and destruction of dermal vessel walls	Perivascular neutrophilic dermal infiltrate	Small vessel vasculitis with neutrophilic infiltrate and destruction of dermal vessel walls
Liver evaluation			
Elastography (max)	6.7 kPa	ND, normal LFTs	18.7 kPa
Infections	Enteropathogenic E. coli, Salmonella sp, Toxocara canis [#]	Post-streptococcal glomerulonephritis	Late neonatal sepsis, COVID-19 (asymptomatic)
Treatment	Poor response to IVIG, IVMP and oral prednisolone, partial response to dasatinib monotherapy, partial response to etanercept monotherapy, good response to dasatinib and etanercept combination therapy	No response to anakinra and tocilizumab, partial response to colchicine and good response to etanercept and colchicine	Partial improvement of CRP and thrombocytopenia, resolution of direct hyperbilirubinemia, return of normal growth rate, and persistence of liver fibrosis on etanercept therapy

PRBC packed red blood cells, GA gestational age, GVHD graft versus host disease, ESR erythrocyte sedimentation rate, CRP C-reactive protein, SAA serum amyloid A, CBC complete blood count, LFT liver function tests, ALT alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase, GGT gamma-glutamyltransferase, ANA anti-nuclear antibody, Sm Smith, SSA Sjögren's syndrome A, ACL anti-cardiolipin, LAC lupus anticoagulant, RF rheumatoid factor, TPO thyroid peroxidase, PR3 proteinase 3, IgG immunoglobulins, abs # absolute number, max maximum value detected, IVIG intravenous immunoglobulin, IVMP intravenous methylprednisolone, kPa kilopascal, nl normal, ND not done.

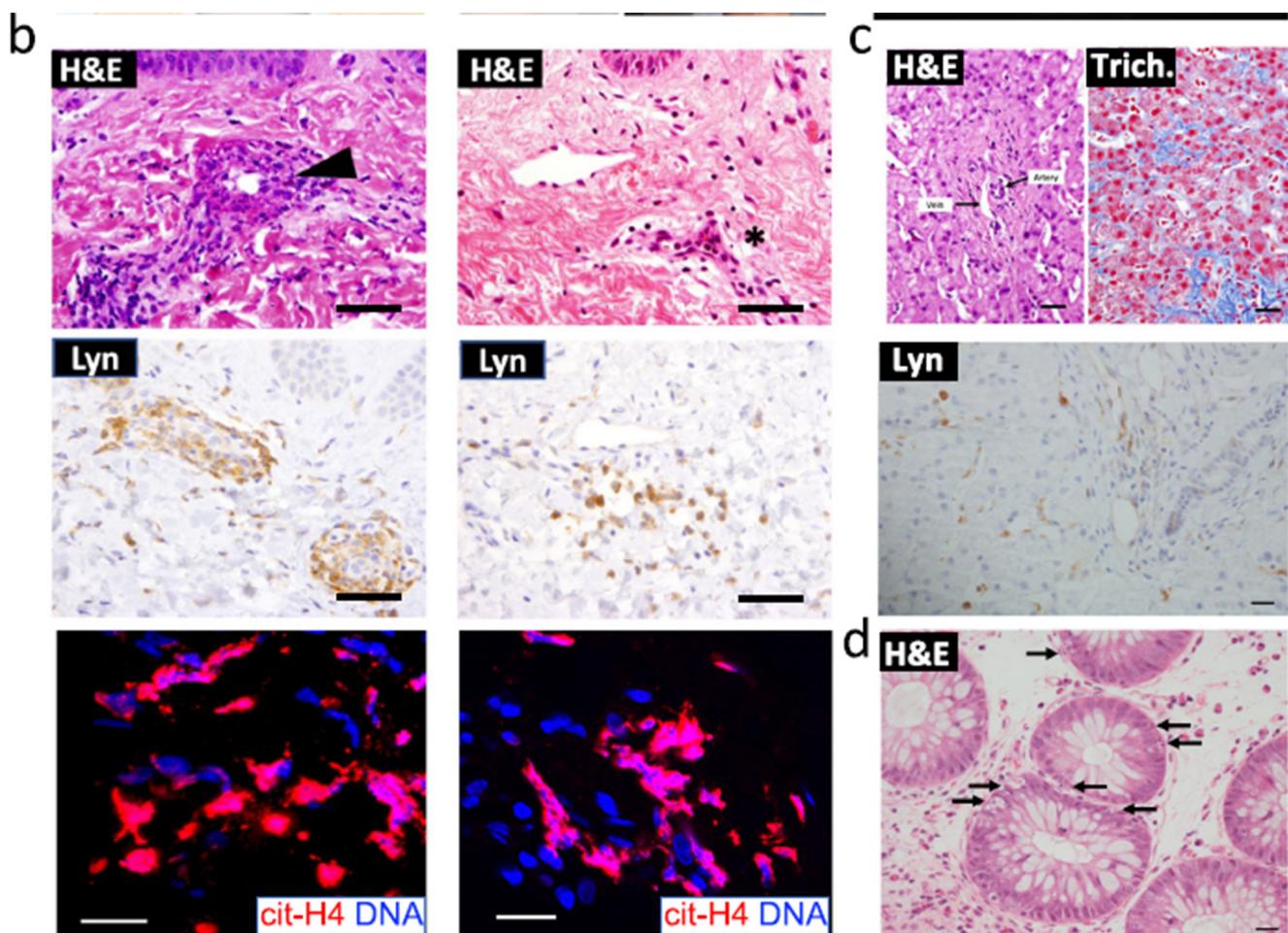
*For definition of poor response, partial response, and good response, please see the online Supplementary Information file.

[#]Depicted laboratory findings were collected pre-treatment.

[#]All infections occurred on dasatinib or dasatinib + etanercept therapies.

Histopathology of vasculitis skin lesions, liver and colon biopsies

در تمامی بیماران ارزیابی هیستوپاتولوژیک در بیوپسی ضایعات پوستی انجام گرفت که نشان دهنده ارتشاج نوتروفیلی متراکم اطراف عروق کوچک شامل کپیلاری ها بود که مطرح کننده pauci-immune small vessel vasculitis (ANCA negative) می باشد. در نواحی که یکپارچگی دیواره عروق از دست رفته نوتروفیل های خارج شده تشکیل NET (neutrophil extracellular traps) می دهد. ۲b Lyn kinase Fif مشابه سایر خانواده Src kinase می شود و در سلول های اندوتیال عروق کوچک، نوتروفیل ها، مونوسیت ها ماکروفازها و سلول های اندوتیال سینوزوئید کبدی (LSECs) بیان می شود. بیمار ۱ و ۲ به دنبال عفونت دچار اسهال شدند که بدون درمان بهبود یافتند. بیوپسی کولون آسیب apoptotic crypt را نشان داد که یادآور GVHD بود.



Phosphorylation assays in wild-type and mutant Lyn

برای بررسی بیشتر تاثیر تأثیر عملکردی موتاسیون denovo فسفریلاسیون لین کیناز را ارزیابی کردند. باقی مانده c-terminal p.Y508، لین کیناز wild-type را با واسطه دامنه SH2 خود غیر فعال می کند. لذا این فرضیه را مطرح کردند که حذف تیریوزین C در لین کیناز 8 p.Y508F یا جابجایی p.Y508F منجر به افزایش فعال سازی لین کیناز می شود. انتقال Lyn جهش یافته به سلول های HEK293FT، فسفریلاسیون سازنده تیریوزین فعال کننده کیناز، p.Y397، و فقدان فسفریلاسیون "تیریوزین مهاری" ، p.Y508 را نشان داد. لین کیناز جهش یافته منجر به افزایش فسفریلاسیون بسیاری از اهداف لین کیناز می شود. آنالیز فلوسایتومتری anti-IgM stimulated B cells از بیمار ۱ افزایش فسفریلاسیون سوبستراتی لین کیناز را نشان داد، شامل CD79A \otimes CD19 \otimes PLCγ2 که توسط مهارکننده Src kinase, dasatinib و PP2 بلاک شده اند. علاوه برآن، ارزیابی تحریک B cell نشان دهنده نقص در تولرانس محیطی و مرکزی B cell است.



تیتر ANA به دنبال دریافت داساتینیب کاهش یافت و تمامی اتوآنتی بادی هایی که در ابتدا یافت شدند منفی گردیدند و بیمار در ۳ سال و نیم گذشته در remission التهاب بوده است. بیمار ۳ در سن ۴ ماهگی اتانرسپت شروع شد و بهبود نسبی در CRP، ترومبوسیتوپنی و هایپربیلی روبینمی مستقیم داشت ولی سطح آنزیم های کبدی به صورت پایدار بالا بود.

LSEC ها (سلول های اندوتیال سینوزوئیدی کبد) لین کیناز را بیان می کنند و سلول های اندوتیال تخصصی هستند که با تنظیم تون عروق داخل کبدی، عملکرد سلول های ایمنی و خاموشی سلول های stellate کبدی نقش مرکزی را در هموستاز کبد ایفا می کنند. در حین آسیب کبدی LSEC ها تنظیم کننده فیبروز هستند از طریق فعال سازی HSC (سلول های ستاره ای کبد) که به میوفیبروبلاست های تولیدکننده اسکار تمایز می یابند. آنالیز بیوپسی کبدی در بیمار ۱ به دنبال درمان با داساتینیب نشان داد که بیان ژن های کدکننده سیتوکین های (adhesion molecules (CAMs & integrins)، التهابی، کموکاین ها، رونویسی ژنی مارکرهای سلول اپیتلیال افزایش می یابد. بنابراین در طول فیبرینولیز و بهبودی داکتوپنی را تایید کرد.

Discussion

به طور خلاصه، نویسندها یک بیماری خودالتهابی را توصیف کرده‌اند که به دنبال موتاسیون GOF de novo در LYN که ژن کد کننده لین کیناز است رخ می دهد. و نام LAVL1 را برای آن پیشنهاد داده‌اند.

Lyn kinase Associated Vasculopathy & Liver fibrosis
موتاسیون مسبب بیماری باعث از بین رفتن اثر مهاری تیروزین (Y) در پوزیشن p.Y508F می شود که منجر به فعال ماندن Lyn kinase و فنوتیپ بالینی شدید و اسکولیت عروق کوچک و فیبروز کبدی می شود. تظاهر بالینی موتاسیون GOF Lyn به عنوان بیماری خودالتهابی با واسکولیت استریل نوتروفیلی عروق کوچک قابل پیش بینی نیست، همانطور که در بیمار ۲ (موتاسیون p.Y508F) تیتر بالای اتوآنتی بادی ها و گلومرولونفریت یادآور SLE است. گرچه تست های اتوآنتی بادی در هر ۳ بیمار در طول درمان منفی شد، بیمار ۱ تیتر پایین تری از اتوآنتی بادی در شروع بیماری داشت و بیمار ۲ به صورت گذرا افزایش در سطح ANA در ستینگ تحقیقات با رنگ آمیزی Hep2cell داشت.

Evaluation of inflammatory response

آنالیز سرولوژیک از هر ۳ بیمار قبل از درمان افزایش CRP و سیتوکین های پیش التهابی (IL-6) را نشان داد. بیمار ۱ و ۳ (SL-selectin & lipocalin) افزایش بارز در بیومارکرهای نوتروفیل (Eselectin & ICAM-1) در مقایسه با بیماران و اندوتیال سل (CD62L) داشتند. ماکروفازهای ناشی از مونوцит به دنبال تحریک LPS، سطوح بالای سیتوکین های IL-6 و 5/4/CCL3, CXCL10 را آزاد می سازند. نوتروفیل ها شواهدی از فعال سازی را نشان میدهند شامل کاهش بیان integrin adhesion molecules-β2 و افزایش بیان CD62L های TLR پاسخ سیتوکینی طبیعی به محرك های میکروبی و اندوژن.

Clinical response to targeted treatment with dasatinib and TNF inhibition

بعد از عدم پاسخ درمانی به گلوکوکورتیکوئید و IVIG در بیمار ۱ و عدم پاسخ بیمار ۲ به بلاک کننده IL-1, IL-6، TNF-α به بیمار ۱ و ۳ (اتانرسپت) به صورت پاسخ درمانی بیمار ۱ و ۳ در طور کامل روی داد. بیمار ۱ وقتی روی درمان مونوتروپی با داساتینیب یا ترکیبی با اتانرسپت بود، سطح CRP پایین تری داشت. بیمار ۲ پاسخ نسبی به کلشی سین داشت ولی عود راش جلدی، خستگی و التهاب سیستمیک منجر به درمان تجربی با اتانرسپت در سن ۱۴ سالگی شد که به دنبال آن راش جلدی و واکنشگر های فاز حاد به سرعت بهبود یافتد و منجر به طولانی remission گردید. بیمار ۱ در سن ۲ سال و ۲ ماهگی گلوکوکورتیکوئید و IVIG دریافت کرد. بعد از ۶ ماه از درمان همچنان راش دردناک و خستگی داشت که در بیوپسی مجدد کبدی داکتوپنی پیشرونده ۵۰٪ منطقه پورت را شامل میشد و فیبروز هم گسترش یافت. یافتن موتاسیون GOF در LYN و بدتر شدن بیماری منجر به شروع مهارکننده Src داساتینیب شد که باعث بلاک Lyn kinase می شد و به دنبال آن به تدریج CRP نormal شد. همچنین بیان β2 grin بر سطح نوتروفیل، عملکرد کبد و سیتوکین های التهابی و کموکاین ها در خون محیطی نormal شدند. قطع موقت داساتینیب منجر به راش جلدی و افزایش مارکرهای التهابی و GGT شد که به دنبال شروع مجدد دارو بروتف گردید. بعد از ۳۰ ماه مونوتروپی با داساتینیب مجاری صفرایی بازسازی شدند و فیبروز کبدی پسرفت کرد.

در عوض موتاسیون GOF در HCK و LYN به ترتیب با التهاب سیستمیک با شروع پری ناتال و اسکولیت نوتروفیلی عروق کوچک (لکوسیتوکلاستیک) و التهاب ریه با موتاسیون GOF HCK و فیبروز کبدی با GOF LYN تظاهر می‌کنند. یک کیس ریپورت اخیر از دختر ۳ ساله با موتاسیون missense LYN, p.Y508L که با راش کهیری و التهاب سیستمیک مراجعه کرده تا حد زیادی با فنوتیپ LAVLI که شرح داده شد مطابقت دارد. گرچه ظاهر دیسمورفیک و تاخیر تکاملی در این بیمار به درگیری بالقوه سایر عوامل ژنتیکی اشاره دارد.

داده‌های بالینی عملکردی و بیان ژنی ما، اختصاصیت بافتی Src kinase هارا نشان می‌دهد. با این حال مهارکننده‌های موجود در دسترس مثل داساتینیب، pan-Src kinase را هدف قرار می‌دهند.

در شرایط آزمایشگاهی درمان با مهارکننده pan-Src kinase(dasatinib) توانایی تصحیح کامل اختلال عملکرد اندوتیال و نوتروفیل به دنبال mutant Lyn را ندارد. این اختلافات احتمالاً منعکس کننده این واقعیت است که داساتینیب تعداد زیادی از کینازها از جمله سایر کینازهای تنظیم کننده Src را که در تنظیم هموستانز اندوتیال همکاری دارند بلاک می‌کند.

این مطالعه لین کیناز را به عنوان هدف درمانی بالقوه در واسکولیت عروق کوچک و فیبروز کبدی با شروع زودرس شناسایی کرد و اهمیت تشخیص ژنتیکی در بیماران مبتلا به بیماری التهابی سرکش را نشان داد.

اینکه مهار اختصاصی لین کیناز می‌تواند یک استراتژی درمانی در طیف وسیعی از اشکال غیرسندرمی واسکولیت نوتروفیلی باشد نیازمند ارزیابی‌های بیشتری است.

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-36941-y>

journal : nature communications

published : 17 march 2023



تب مدیترانه‌ای فامیلی، بارداری باروری، شیردهی و چالشهای همراه

دکتر فرهاد صالح‌زاده^۱

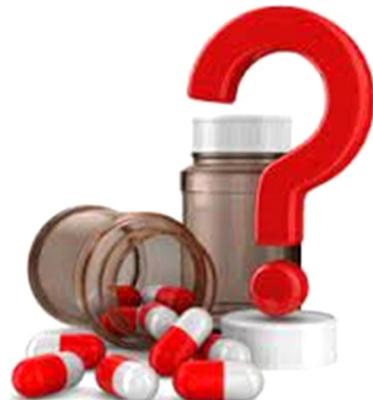
مقدمه:

با توجه به ماهیت ازمان بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در مورد عوارض خود بیماری و حتی تاثیر درمان شناخته شده آن «کلشی سین» بر باروری و بارداری، همیشه نکات قابل تأمل و مطالب متناقضی مطرح شده است.

وجود سروزیت‌های عود کننده در بیماری و پریتونیت ناشی از آن احتمال درگیری های شکمی به صورت انسداد گوارشی را موجب می شده است. به همین دلیل تاثیر حملات و فیبروز ثانویه بر روی سیستم تناسلی و گنادها از جمله تخمدان، لوله‌های فالوپ و رحم نیز با افزایش احتمال ناباروری و نازایی همراه شده اند.

تداویم درمان دارویی «کلشی سین» در طول بارداری و احتمال سقط زودرس در صورت رخداد حملات که یک تهدید حاملگی به شمار می رود موردی دیگر از چالشهای این بیماری در زنان می باشد. بروز عوارضی مثل الیگواسپرمی و ازوسپرمی نیز از نکات قابل طرح در مورد مردان می باشند. عوارض کلشی سین بر جنین و تاثیرات احتمالی تراتوژنیک آن و احتمال افزایش ناهنجاریهای مادرزادی و حتی زایمان زودرس بر نگرانی بارداری همیشه افزوده هست.

و نهایتا در صورت پایان بارداری، تغذیه با شیر مادر توسط نوزاد در صورت مصرف کلشی سین توسط مادر از مواردی هستند که مورد بررسی و بحث واقع می گردند.



بحث

بعد از معرفی کلشی سین دردهه ۱۹۷۰ به عنوان درمان شناخته شده بیماری تب مدیترانه ای فامیلی، برخی محققین بر اساس گزارشات اولیه حاکی از افزایش اختلالات کروموزومی بصورت تریزومی ۲۱ با مصرف کلشی سین در دوران بارداری قطع دارو سه ماه قبل از باروری را به علت ناهنجاری کروموزومی احتمالی پیشنهاد کردند(۱)

از طرفی افزایش خطر سقط در این بیماران لزوم مداخله درمانی را مطرح می‌نمود. مطالعات نشان می‌دهد قبل از دهه ۱۹۷۰ ریسک ختم حاملگی زودرس در بیماران FMF در مقایسه با جمعیت نرمال بالا بوده است. که احتمالاً در زمینه بالا بودن مارکرهای التهابی در

این بیماران و مایع آمنیوتیک بارداری توجیه شده بود(۲)

به همین دلیل میزان زایمان سازارین در این بیماران بر اساس بررسی‌های گذشته نگر بالا بوده است(۳)

از آنجا که سیر بیماری در بیماران باردار FMF کاملاً متغیر هست برخی ممکن است بدون سمپтом و با کاهش حملات مواجه گرددند و برخی حتی حملات شدید تری در دوران بارداری پیدا کنند(۲). لذا مداخله درمانی در این دوران منطقی به نظر می‌رسد.

کاملاً نشان داده شده است که داشتن آسیب‌های کلیوی مثل آمیلوئیدوزیس با عوارض بیشتر حاملگی مثل سقط و مرده زایی همراه می‌گرددن(۴,۵)

هر چند گزارشات اولیه که حاکی از افزایش اختلالات کروموزومی بصورت تریزومی ۲۱ در مصرف کلشی سین در دوران بارداری بوده است. (۳,۶) ولی در چندین مطالعه بعدی چنین همراهی گزارش

نگردیده و نتایج قبلی کاملاً رد گردیدند.(۷,۸)

مطالعات جدید نیز نشان دادند که مصرف نکردن دارو در دوران بارداری با افزایش میزان سقط همراه می‌باشد.(۷) ولذا اخیراً به عنوان دستورالعمل کلی توصیه بر مصرف کلشی سین در دوران بارداری صورت گرفت.

در تجربه بالینی مرکز ما، حدود هفت بیمارخانم تحت درمان و مبتلا به FMF بدون عوارض کلیوی و آمیلوئیدوزیس که تصمیم به بارداری داشتند، توصیه گردید که تداوم مصرف کلشی سین در دوران بارداری داشته باشند و حتی از کاهش دوز درمانی ممانعت بعمل آمد.

همه این بانوان یک حاملگی سالم و بی خطر را بدون کوچکترین عوارض مورد بحث پشت سر گذاشتند، که تایید کننده مطالعات اخیر مبنی بر بی خطری کلشی سین و حتی پیشبرد به سمت یک حاملگی کم خطر می‌باشد. از طرفی در تمامی موارد فوق از مادران خواسته شد، بدون قطع درمان نسبت به تغذیه نوزادان با شیر مادر ادامه بدهند(۲)

در مورد مردان هم گزارشاتی از بروز نایابوری و مواردی از اختلال موتیلیتی اسپرم و آزوسپرمی و الیگوسپرمی در بیماران FMF و هم چنین در ارتباط با مصرف کلشی سین وجود داشته است(۹)

مطالعات اخیر نشان دادند که در مقادیر دوز درمانی، کلشی سین تاثیری در موتیلیتی اسپرم ندارد و از طرفی بیماری زمینه ای مصرف کننده دارو مثل بهجت و یا عوارض بیماری FMF مثل آمیلوئیدوزیس بیشترین علت الیگو و آزوسپرمی بیماران می‌باشند(۹)





Key points:

- In familial mediterranean fever (FMF), fertility is normal in treated patients.
- There is no abnormality of spermatogenesis under usual therapeutic doses of colchicine.
- The risk of early abortion is increased if inflammatory attacks occur during the pregnancy.
- It is recommended to continue colchicine treatment during the conception and the pregnancy.
- Careful follow-up must be organized, even more in patients with renal amyloidosis.
- There is no indication for systematic amniocentesis in FMF patients treated with colchicine.
- Breast-feeding is allowed under colchicine with no risk for the baby.

منابع:

- 1.Ben chetrit E, Levy M, Colchicine: 1998 update. Semin Arthritis Rheum 1998;28:48–59
2. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in Familial Mediterranean fever: an overview. Ann Rheum Dis 2003;62:916–9.
3. Rabinovitch O, Zemer D, Kukua E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: 231 pregnancies with Familial Mediterranean fever. Am J Reprod Immunol 1992;28(3–4):245–6.
4. Cabili S, Livneh A, Zemer D, et al. The effect of pregnancy on renal function in amyloidosis of familial Mediterranean fever. Am J Reprod Immunol 1992;28:243–4.
5. Livneh A, Cabili S, Zemer D, et al. Effect of pregnancy on renal function in amyloidosis of familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1993;20:1519–23. 736 O. Yasar et al. J Mate
6. Ferreira NR, Buoniconti A. Trisomy after colchicine therapy. Lancet 1968;2:1304.
7. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? Arthritis Care Res 2010;62: 143–8.
8. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:135–76.
9. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effects of long-term colchicines therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. Andrologia 1986;13:420±6.



Meetings In Rheumatology

VIRTUAL CONGRESS

July 13, 2023 – 20th Annual Osteoporosis: New Insights in Research, Diagnosis, and Clinical Care *Live Stream*.

Contact: Website: <https://virtualce.ucsf.edu/osteoporosis>

The left side of the image shows a panoramic view of a city skyline across a body of water, with a bridge visible in the foreground. The right side is a dark blue rectangular area containing text and a button. The text reads "Osteoporosis 2023", "Live Stream: July 13, 2023 Course# MEP24001", and a "REGISTER TODAY" button. At the bottom right of this section, it says "Activate Windows".

HYBRID EDUCATION IN-PERSON & ONLINE

July 6-7, 2023 – Ten Topics in Rheumatology Conference, London, UK. Contact: Website: <http://tentopics.com>

The image shows a nighttime view of the London skyline, including the Shard and the City Hall, reflected in the River Thames. Overlaid text reads "Ten Topics in Rheumatology Conference", "We look forward to welcoming you to Ten Topics in Rheumatology 2023", and "6th/7th July 2023".

LIVESTREAM LEARNING

Contact: Website: <https://waset.org/drug-therapy-in-rheumatology-nursing-conference-in-june-2023-in-toronto>

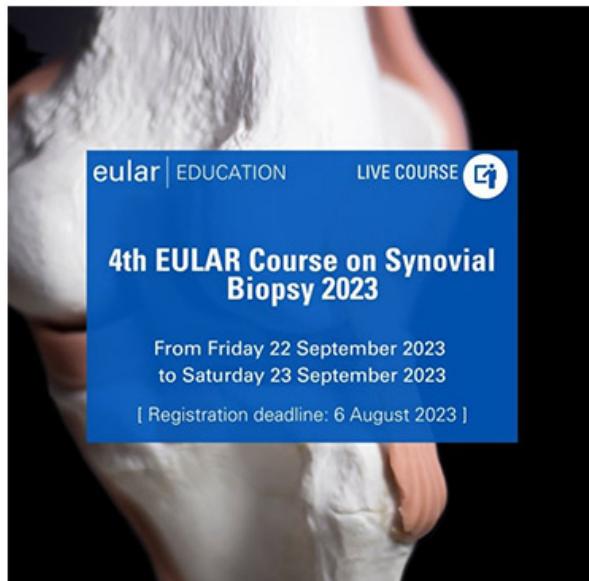
ICDTRN 2023: 17. International Conference on Drug Therapy in Rheumatology Nursing

June 19-20, 2023 in Toronto, Canada

The image shows the Toronto skyline at night, with the CN Tower prominently lit up. A green diagonal banner in the top right corner contains the word "DIGITAL".



فصلنامه بهار میانجی
National Board of Medical Examiners



APLAR Grand Round

An APLAR Academy Educational Programme



A 28-Year-Old Woman with Palpitation, Livedo Reticularis and Hypertension

Duration 1 hour | 24 June 2023

11:00	Iraq, Jordan, Kuwait, Qatar, Saudi Arabia, Syria	13:45	Nepal	16:00	China, Hong Kong, Malaysia, Perth, Philippines, Singapore, Taiwan, Ulaanbaatar
12:00	Oman, United Arab Emirates	14:00	Bangladesh, Kazakhstan, Kyrgyzstan	17:00	Japan, Korea
12:30	Iran	14:30	Myanmar	17:30	Darwin
13:00	Pakistan, Tajikistan, Uzbekistan	15:00	Cambodia, Jakarta, Khovd, Thailand, Vietnam, Indonesia	18:00	Sydney
13:30	India, Sri Lanka			19:00	New Zealand

<https://qrcodes.pro/ygVrHM>



ADVANCES IN RHEUMATOLOGY 2023

October 13, 2023 to October 15, 2023

FULLY VIRTUAL EVENT

https://cpd.partners.org/content/advances-rheumatology-2023?inf_contact_key=534e1b81c89a4972baa2ed12fb5fd1b3680f8914173f9191b1c0223e68310bb1



APLAR PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY WEBINAR 2023

An APLAR Academy Educational Programme
Organised by: APLAR Paediatric Special Interest Group



Saturday, 29 July 2023

15:00 – 16:30 hours (UTC +8)

- 10:00 Iraq, Jordan, Kuwait, Qatar, Saudi Arabia, Syria
- 11:30 Iran
- 11:00 UAE, Oman, United Arab Emirates
- 12:00 Pakistan, Tajikistan, Uzbekistan
- 12:30 India, Sri Lanka
- 12:45 Nepal
- 13:00 Bangladesh, Kazakhstan, Kyrgyzstan
- 13:30 Myanmar
- 14:00 Cambodia, Jakarta, Khovd, Thailand, Vietnam
- 15:00 China, Hong Kong, Malaysia, Perth
Philippines, Singapore, Taiwan, Ulaanbaatar
- 16:00 Japan, Korea
- 16:30 Darwin
- 18:00 Sydney
- 20:00 New Zealand

TO REGISTER

CLICK HERE

Or scan QR code



Case 1: Recurrent Pericarditis Caused by Familial Mediterranean Fever



Presenter

Dr. Niloofar Shashaani
Fellowship of Pediatric Reumatology
Mofid Children's Hospital
Iran



Reactor

Prof. Reza Shiari
Professor of Pediatric Rheumatology
Mofid Children's Hospital
Iran

Case 2: A 12-year-girl Presenting with Fever, Arthritis, Blackening of the Finger with Respiratory Distress



Presenter

Dr Mujammel Haque
Assistant Professor
Paediatric Rheumatology Division
Department of Paediatrics
Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka
Bangladesh



Reactor

Prof. Mohammad Imnul Islam
Paediatric Rheumatology Division
Department of Paediatrics
Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka
Bangladesh

Convener: **Prof Sumaira Farman**
Moderators: **Dr. Elizabeth Ang & Dr. Swee-Ping Tang**

MARK YOUR CALENDAR
for our upcoming webinars



OCTOBER 2023

21

دستاوردهای علمی اعضاي انجمن روماتولوژي کودکان ايران

Title	Journal	Authors	Article Link
Multisystem Inflammatory Syndrome in a Newborn (MIS-N): Clinical Evidence and Neurodevelopmental Outcome	Curr Pediatr Rev. 2023;19(2):210-212..	Zahra Jamali, Reza Sinaei, Leyla Razi	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35946103/
Editorial: Case Reports in Pediatric Rheumatology 2022	Front Pediatr. 2023 Feb 6;11:1137843.	Maryam Bakhtiari Koohsorkhi, Junfeng Wu, Vahid Ziaeef	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2023.1137843/full
Clinical Findings of Sydenham Chorea in Pediatric Patients: A Single-Center Retrospective Study	Hassan Mottaghi Mohaddam Shahri, Ehsan Hassan Nejad, Mehran Beiraghi Toosi, Abdolreza Malek, Asma Payandeh	Annals of Child Neurology 2023;acn.2023.00038.	https://annchildneurol.org/journal/view.php?-doi=10.26815/acn.2023.00038
Epidemiological data of national Kawasaki disease registry in Iran, 2007-2019	Leila Shahbaznejad et.al.	Front Pediatr. 2023;10:988371.	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.988371/full
Anaplastic Kinase-Positive Large T-cell Lymphoma Simultaneous with Tuberculosis in a Child: a Case Report.	Mohammad Reza Abdolsalehi Elmira Haji Esmail Memar Vahid Ziaeef Rohollah Shirzadi Meisam Sharifzadeh Moeinadin Safavi Mahya Ghahremanloo	International Journal of Pediatrics. 2022;10(9):16719-16728.	https://journals.mums.ac.ir/article_20217.html
Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Exposure in Two Cases from Iran.	Maryam Saeedi, Kayvan Mirnia, Razieh Sangsari, Zeynab Jannatmakan, Vahid Ziaeef	J Compr Ped. 2023;14(2):e134897.	https://brieflands.com/articles-jcp-134897.html
Finding positive SARS-CoV-2 RT-PCR in cerebrospinal fluid of two pediatric patients with severe COVID-19: a brief case report	Reza Sinaei, Habibeh Nejadbiglari, Roya Sinaei, Maziar Zeinaly, Sara Pezeshki, Maedeh Jafar	BMC Pediatr. 2023;23(1):49	https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-022-03806-0
Evaluation of the heart sounds in children using a Doppler Phonolyser	Mohammad Reza Khalilian, Mahsa Safari, Mahmoud Hajipour, Khosro Rahmani, Mahmoud Safari, Mohammad Hassan Ahmadpour, Tahmineh Tahouri	Biomed Eng Online. 2023;22(1):24.	https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-023-01084-0
The role of nailfold capillaroscopy in pediatric patients with Kawasaki disease	Banafsheh Sedaghat, Sayed-Reza Raeeskarami, Fatemeh Taghghi, Raheleh Assari, Ehsan Aghaei-Moghadam, Niloofar Razi-Khorasani, Seyed-Reza Najafizadeh, Vahid Ziaeef	Reumatol Clin. 2023 May;19(5):255-259.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1699258X22001814
Adrenal insufficiency as a rare manifestation of secondary antiphospholipid syndrome: A pediatric case report and review of articles	Homa Ilkhanipoor, Shabnam Hajiani Ghotbabadi, Hamide Barzegar, Atefeh Sedaghat	Clinical Case Report. 2023;11(6):e7519	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccr3.7519



لینک گراند راندهای انجمن در زمستان ۱۴۰۱

شماره گراندراند	بیمار معرفی شده	مرکز معرفی کننده	تاریخ برگزاری	لینک دسترسی در آپارات	لینک دسترسی در یوتیوب
۹۸	دختر ۷ ساله با ضایعات پوستی و تشخیص اسکلرودرمی	مرکز طبی کودکان	۱۴۰۱/۹/۲۰		
۹۹	معزفی پسر ۹ ساله با تب ۱,۵ ماهه با آدنوباتی گردنی	مرکز طبی کودکان	۱۴۰۱/۱۰/۴	https://www.aparat.com/v/EfSke	https://youtu.be/J87H5-YAV9c
۱۰۰	معزفی پسر ۱۲ ساله مورد سندروم داون با درد هیپ	مرکز طبی کودکان	۱۴۰۱/۱۰/۱۸	موجود نیست	https://youtu.be/tqSkr0C75GE
۱۰۱	معزفی شیرخوار ۹ ماهه با تب و بیقراری و منزدی آسپیتیک	مرکز طبی کودکان	۱۴۰۱/۵/۳۰	https://www.aparat.com/v/FD5lr	https://youtu.be/Lqoxrzi_uKU
۱۰۲	معزفی دختر ۵ ساله با آرتربیت مکرر طی ۵ ماه گذشته	مرکز طبی کودکان	۱۴۰۱/۱۱/۱۶		https://youtu.be/vK4bJj-NA5g
۱۰۳	معزفی دختر ۱۰ ساله با ماستوئیدیت، هماچوری و آنمی	بیمارستان ولیعصر	۱۴۰۱/۱۲/۷	https://www.aparat.com/v/eLmcu	https://youtu.be/HyPm7OWaPmI
۱۰۴	شیزخوار ۱۰ ماهه با تزیمهای کبدی ۴۰۰ برابر حد طبیعی و سابقه گاسترو آنتریت اخیر	مرکز طبی کودکان	۱۴۰۱/۱۲/۲۱		



 **Remicade®**
INFLIXIMAB

Futures Remade