

The Bulletin of Pediatric Rheumatology Society of Iran



فصلنامه انجمن روماتولوژی کودکان ایران
(علمی ترویجی)



پیرایش کودکان



فصلنامه انجمن روماتولوژی کودکان ایران شماره ۳، تیرماه ۱۴۰۱

صاحب امتیاز: انجمن روماتولوژی کودکان ایران

مدیر مسئول: دکتر وحید ضیائی

سردبیر: دکتر ناهید اصلانی

شورای سردبیری: دکتر سحر نادری شیران

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

Pria1390@gmail.com

[@PediatricRhe2020](https://t.me/PediatricRhe2020)

فهرست مطالب

- ۱ مروری بر گایدلاین های جدید
- ۶ بررسی مقالات
- ۹ تاریخچه طب روماتولوژی کودکان ایران
(مروری بر خدمات ارزشمند استاد گرامی جناب آقای دکتر محمدحسن مرادی نژاد)
- ۱۱ معرفی بیمار
(یک تجربه: سرانجام یک درگیری مفصلی حاد اولیگوآرتریکولر پس از ۶ سال فالوآپ)
- ۱۳ Meetings in Rheumatology
- ۱۶ اطلاعیه
- ۱۷ معرفی دارو (کاربرد تاکریل در روماتولوژی کودکان)

مروری بر گایدلاین های جدید :

RHEUMATOLOGY
Guidelines

Rheumatology 2022;61:1760–1768

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac115>

British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy

این گایدلاین با توجه به اینکه هیچ دستورالعمل مبتنی بر شواهد دقیق برای میوپاتی التهابی ایدیوپاتیک (IIM) با شروع نوجوانان و بزرگسالان را در برگیرد، وجود ندارد بر اساس مطالعات بالینی منتشر شده مربوط به هر زیرگروه IIM به جز میوزیت انکلوژیون بادی و حذف مقالات مروری، مجموعه مقالات کنفرانس و دستورالعمل های بالینی موجود و در مجموع با بررسی ۲۱۳ مقاله برای ایجاد توصیه ها (recommendation) طراحی شده است.

توصیه ها در مورد چگونگی درمان (میوزیت)

گلوکوکورتیکوئیدها با دوز بالا باید برای درمان التهاب عضلانی فعال در زمان القای درمان استفاده شوند.

- ۱a- بزرگسالان : پردنیزولون خوراکی با دوز ۱-۰.۵ میلی گرم بر کیلوگرم در روز، معمولاً ۴۰-۶۰ میلی گرم، توصیه می شود.
- ۱b- کودکان : پردنیزولون خوراکی با دوز ۲-۱ میلی گرم بر کیلوگرم در روز یا متیل پردنیزولون وریدی ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز، حداکثر ۱ گرم روزانه داخل وریدی دوز توصیه می شود.
- ۱c- متیل پردنیزولون وریدی به خصوص هنگامی که نگرانی در مورد درگیری دستگاه گوارش و کاهش جذب دارو وجود دارد، با توجه به افزایش اثر درمانی و سمیت کمتر در مقایسه با گلوکوکورتیکوئید خوراکی شود باید در نظر گرفته شود.
- ۲- دوز پردنیزولون خوراکی باید با توجه به پاسخ بالینی کاهش یابد.
- ۳- برای کاهش التهاب عضلانی، بهبودی بالینی و کاهش بار استروئیدی باید از داروهای ضد روماتیسمی اصلاح کننده بیماری (DMARD) استفاده شود.

- توصیه های ویژه کودکان :

- a. ترکیبی از گلوکوکورتیکوئید با دوز بالا و متوترکسات باید به عنوان درمان خط اول در اکثر موارد استفاده شود.
- b. ترکیبی از پردنیزولون و متوترکسات، برخلاف پردنیزولون و سیکلوسپورین با توجه به پروفایل عوارض جانبی مطلوب تر باید برای درمان IIM نوجوانان استفاده شود.
- c. مایکوفنولات موفتیل به عنوان یک گزینه درمانی برای بهبود بیماری های پوستی و عضلانی در نظر گرفته می شود.



۳- توصیه بزرگسالان: متوترکسات، آزاتیوپرین، تاکرولیموس، سیکلوسپورین، و مایکوفنولات موفتیل باید برای درمان میوزیت فعال و حفظ طولانی مدت بهبودی بیماری در نظر گرفته شوند.

۴- ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) باید به عنوان درمان التهاب شدید و یا مقاوم عضلانی در نظر گرفته شود.

۵- مدیریت IIM باید شامل یک برنامه ورزشی ایمن و مناسب باشد که توسط فیزیوتراپیست متخصص و/یا کاردرمانگر متخصص هدایت و نظارت شود.

۶- Rituximab باید به عنوان یک گزینه درمانی برای میوزیت مقاوم به درمان در نظر گرفته شود و ممکن است به ویژه در موارد زیر موثر باشد:

ا. بیماری با شروع نوجوانی

ب. بیماران با پروفایل اتوانتی بادی میوزیت مثبت

ج. بیمارانی که بار کمتری از آسیب بیماری دارند

۷- سیکلوفسفامید باید به عنوان یک گزینه درمانی برای IIM شدید و/یا مقاوم به درمان در نظر گرفته شود.

۸- Abatacept باید به عنوان یک گزینه درمانی در IIM بزرگسالان مقاوم به درمان در نظر گرفته شود

شواهدی وجود دارد که استفاده از درمان‌های «خط دوم» مانند CYC، ریتوکسیماب (RTX، IVIG، abatacept) را برای بیماران مبتلا به بیماری فعال مداوم علی‌رغم درمان با گلوکوکورتیکوئید و csDMARD، مجاز می‌سازد.

روش مصرف سیکلوفسفامید با توجه به عوارض جانبی کمتر، به صورت داخل وریدی (پالس‌های متناوب)، در مقایسه با CYC خوراکی در نظر گرفته شود.

RTX و IVIG گزینه‌هایی برای مدیریت IIM فعال (مانند میوزیت، دیسفاژی، بیماری پوستی مقاوم به درمان) مقاوم به درمان مبتنی بر گلوکوکورتیکوئید/csDMARD هستند.

در زمان ایجاد اجماع توصیه، شواهد کافی برای توصیه درمان ضد TNF- α برای درمان میوزیت وجود نداشت. همچنین شواهد کافی برای توصیه استفاده از مهارکننده‌های جانوس کیناز (JAK) در درمان IIM وجود نداشت. با این حال، مجموعه موارد منتشر شده امیدوارکننده هستند و آزمایش‌های بالینی آینده ممکن است پایه شواهد قوی‌تری ارائه دهند.

گلوکوکورتیکوئیدها برای القای بهبودی میوزیت و حفظ آن بسیار مهم هستند. دوز گلوکوکورتیکوئید زمانی باید کم شود که فعالیت بیماری در همه حوزه‌ها به طور قابل توجهی بهبود یابد که معمولاً پس از حدود ۶ هفته از شروع درمان خواهد بود. شواهد موجود، توصیه‌های مبتنی بر شواهد را در مورد میزان کاهش دوز گلوکوکورتیکوئید وجود ندارد.

شواهدی وجود دارد که از استفاده از DMARDها (csDMARDs) (تاکرولیموس، آزاتیوپرین، متوترکسات، سیکلوسپورین، مایکوفنولات موفتیل) در کنار آن حمایت می‌کند.

گلوکوکورتیکوئیدها در اوایل دوره بیماری برای القا و حفظ بهبودی، اگرچه نتایج متناقضی در برخی موارد وجود دارد. شواهدی وجود ندارد که اجازه دهد csDMARDهای خاص به عنوان خط اول / دوم / سوم برای بزرگسالان توصیه شود. DMARDها باید بر اساس دستورالعمل‌های BSR مناسب سنی تجویز و کنترل شوند.

ورزش برای افراد مبتلا به IIM ایمن و موثر است و می‌تواند کیفیت زندگی و عملکرد را بهبود بخشد. انجام تخصصی فیزیوتراپی و کاردرمانی برای مدیریت بیماران مبتلا به IIM مهم است و باید در برنامه ریزی خدمات برای اطمینان از دسترسی مناسب برای همه بیماران در نظر گرفته شود.



مدیریت ILD مربوط به IIM :

۱- **ویژه کودکان:** ارزیابی معمول عملکرد ریوی، از جمله اندازه‌گیری ظرفیت انتشار یا فاکتور انتقال ریه برای مونوکسید کربن (DLCO) یا (TLCO) در IIM با شروع جوانی باید انجام شود، زیرا ناهنجاری‌های عملکرد ریوی مکرر هستند و ممکن است بدون علامت باشند.

۲- مخصوص بزرگسالان: بیماری بینابینی ریه باید در بیماران پرخطر غربالگری شود.

۳- مخصوص بزرگسالان: در درمان بیماری بینابینی ریه به سرعت پیشرونده (RP-ILD):

آ. درمان القایی با استروئید با دوز بالا باید در نظر گرفته شود.
ب. استفاده از سیکلوسپورین یا تاکرولیموس، در کنار استروئیدها، باید در بیماران مبتلا به RP-ILD در نظر گرفته شود.

ج. درمان با سیکلوفسفامید یا ریتوکسیماب باید زود هنگام، به طور بالقوه به عنوان بخشی از رژیم القایی در نظر گرفته شود.

۴- مخصوص بزرگسالان: در درمان بیماری مزمن ریه بینابینی IMassociated:

آ. سرکوب سیستم ایمنی با استفاده از استروئیدها یا بدون یک DMARD (آزاتیوپرین، سیکلوسپورین، تاکرولیموس، میکوفنولات) باید در نظر گرفته شود.

ب. ریتوکسیماب یا سیکلوفسفامید باید در بیماران مقاوم به درمان در نظر گرفته شود.

مدیریت ILD مربوط به IIM باید در کنار پزشکان متخصص ریه انجام شود. خطر ILD با وجود اتوانتی بادی مرتبط با آنتی سنتتاز، مثبت بودن آنتی بادی و همپوشانی اسکرودرمی افزایش می‌یابد.

روش‌های غربالگری ILD شامل رادیوگرافی ساده، تست‌های عملکرد ریویاز جمله (DLCO) و در صورت لزوم، سی تی اسکن با وضوح بالا (HRCT) است. شواهد کافی برای توصیه به دفعات و تواتر غربالگری ILD وجود ندارد.

شواهد کافی برای ایجاد توصیه‌هایی در مورد مدیریت دارویی ILD در کودکان وجود ندارد.

درمان تظاهرات پوستی مرتبط با IIM :

۱- ریتوکسیماب باید برای درمان بیماری پوستی مقاوم به گلوکوکورتیکوئید/csDMARD در نظر گرفته شود

۲- IVIG باید برای درمان بیماری پوستی مقاوم به سرکوب سیستم ایمنی مبتنی بر گلوکوکورتیکوئید/csDMARD در نظر گرفته شود.

۳- پرهیز از آفتاب و استفاده منظم از کرم ضد آفتاب وسیع الطیف برای کاهش احتمال عود بیماری در پوست یا عضله باید در نظر گرفته شود.

۴- **ویژه کودکان:** داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی باید برای درمان فعالیت مداوم بیماری پوستی، از جمله کاهش دانسیته مویرگی چین ناخن در نظر گرفته شوند. افزایش زود هنگام درمان باید در بیماران مبتلا به بیماری پوستی مداوم برای کمک به بهبودی و کاهش ایجاد کلسینوز در نظر گرفته شود.

شواهد ناکافی در مورد استفاده از درمان های موضعی برای درمان تظاهرات پوستی خاص IIM وجود دارد. با این حال، تاکرولیموس موضعی و گلوکوکورتیکوئیدها را می‌توان در کنار سایر درمان ها در نظر گرفت.

شواهد مربوط به درمان تظاهرات پوستی مربوط به IIM محدود است. با این حال، مطالعات توانایی IVIG و RTX را برای درمان تظاهرات پوستی مقاوم به سرکوب سیستم ایمنی مبتنی بر گلوکوکورتیکوئید/csDMARD نشان می‌دهند.

ناهنجاری های کاپیلاروسکوپي در کودکان مبتلا به IIM می‌تواند منعکس کننده فعالیت سیستمیک بیماری باشد و باید هنگام تصمیم گیری در مورد درمان مورد توجه قرار گیرد.

مطالعات نشان می‌دهد قرار گرفتن در معرض نور خورشید با عود بیماری DM و JDM پوستی و غیر جلدی مرتبط است. بنابراین اجتناب از خورشید ممکن است بخشی از استراتژی مدیریت برای DM/JDM باشد.



آیا بررسی تست اتوانتی بادی در افراد مبتلا به IIM مفید است؟

آنتی بادی‌های اختصاصی میوزیت و اتوانتی‌بادی‌های مرتبط با میوزیت می‌توانند در تسهیل تشخیص و تعیین پیش‌آگهی بیماری و درمان مناسب کمک کنند، ولی از تیتراهای اتوانتی بادی نباید برای نظارت بر فعالیت بیماری استفاده شود.

غربالگری مالیگنانشی در افراد مبتلا به IIM:

۱- **ویژه کودکان:** غربالگری معمول برای مالیگنانشی در IIM در دوران نوجوانی ضروری نیست.

۲- مخصوص بزرگسالان: خطر ابتلا به بدخیمی باید در همه بیماران در نظر گرفته شود و غربالگری باید به ویژه در افرادی که عوامل خطر زیر را دارند در نظر گرفته شود:

- سن بالاتر در شروع
- جنس مرد
- دیسفاژی
- نکروز جلدی
- مقاومت در برابر درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی
- شروع سریع بیماری
- آنتی بادی ضد c-TIF1 مثبت
- آنتی بادی ضد NXP2 مثبت

درمان IIM در دوران بارداری و دوره شیردهی:

۱- به کسانی که مایل به بارداری هستند توصیه می‌شود تا زمانی که بیماری آنها به خوبی کنترل شده است برنامه ریزی برای بارداری داشته باشند.

۲- بارداری باید با همکاری متخصصان زنان مدیریت شود.

۳- افزایش هوشیاری پس از زایمان ضروری است، زیرا ممکن است بیماران در معرض خطر تشدید بیماری باشند.

به دلیل میانگین وزن کمتر هنگام تولد، افزایش خطر عوارض مامایی مانند پره اکلامپسی و اکلامپسی و طولانی تر شدن مدت بستری در بیمارستان، بارداری باید در کنار متخصصین زنان مدیریت شود. شواهد، اگرچه محدود است، اما نشان می‌دهد که کنترل خوب IIM با نتایج بهتر بارداری همراه است. پس از ایجاد بهبودی بیماری باید با استفاده از داروهای سازگار با بارداری طبق دستورالعمل BSR در مورد تجویز دارو در بارداری و شیردهی، برنامه ریزی شود.

اقدامات مدیریتی برای کاهش خطر شکستگی IIM:

- مخصوص بزرگسالان: ارزیابی سلامت استخوان، صرف نظر از درمان با گلوکوکورتیکوئید، و مدیریت مناسب باید انجام شود. توجه به خطر شکستگی در IIM با توجه به استفاده از گلوکوکورتیکوئید، غالب بودن در زنان و میانگین سن شروع بیماری در بزرگسالان مهم است. ارزیابی خطر شکستگی باید مطابق با گایدلاین NICE در زمان تشخیص و هر زمان که عوامل خطر تغییر کند انجام شود. کاهش دوز گلوکوکورتیکوئید، پس از بهبودی، ممکن است خطر شکستگی شکنندگی را کاهش دهد. مطالعات محدودی، نشان می‌دهد که JDM با افزایش خطر شکستگی مهره‌ها، حتی قبل از قرار گرفتن در معرض کورتیکواستروئید قابل توجه، مرتبط است.

عوامل کلیدی پیش‌آگهی و مدیریتی برای کودکان مبتلا به IIM:

IIM با شروع نوجوانان با توجه به اینکه از جهات مختلفی از جمله وجود بیشتر کلسیفیکاسیون زیر جلدی، عدم ارتباط با مالیگنانشی، افزایش خطر واسکولیت، و تداعی‌های مختلف اتوانتی بادی با IIM بزرگسالان متفاوت است، باید توسط روماتولوژیست کودکان مدیریت شود.

۲- زمان کوتاه‌تر برای تشخیص با بهبود نتیجه بیماری همراه است، بنابراین ارجاع زودهنگام به یک سرویس تخصصی باید در نظر گرفته شود.

۳- هنگام استفاده از ابزارهایی که قدرت عضلانی، عملکرد و کیفیت زندگی را اندازه‌گیری می‌کنند، باید ملاحظات مربوط به سن را در نظر گرفت.

۴- متخصصان مراقبت‌های بهداشتی باید به دنبال نشانه‌هایی از همپوشانی بیماری بافت همبند که با افزایش خطر مرگ و میر مرتبط است، باشند.

۵- بیماران مبتلا به IIM با شروع نوجوانی باید از نظر کلسینوز ارزیابی شوند. ابزارهای مناسب سن مانند امتیاز ارزیابی میوزیت کودکی، پرسشنامه ارزیابی سلامت دوران کودکی، و گزارش ارزیابی چند بعدی درماتومیوزیت نوجوانان باید برای ارزیابی قدرت عضلانی، عملکرد و کیفیت زندگی استفاده شود. مرگ و میر به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به بیماری بافت همبند در مقایسه با بیماران مبتلا به JDM بیشتر است. بنابراین بیماران باید به دقت از نظر همپوشانی همبند غربالگری شوند.

عوامل مرتبط با افزایش خطر کلسینوز شامل سن کمتر در شروع بیماری، به ویژه شروع بیماری در دوران شیرخوارگی، تأخیر در تشخیص یا تأخیر در شروع درمان، بیماری شدیدتر، طولانی شدن مدت بیماری و وجود اتوانتی‌بادی‌های ضد ماتریکس پروتئین ۲ (NXP2) است. برای شناسایی کلسینوز می‌توان از معاینه بالینی و رادیوگرافی ساده با اشعه ایکس استفاده کرد.



ارزیابی و درمان بیماری قلبی عروقی مربوط به IIM:

۱- مخصوص بزرگسالان: بیماران باید تحت یک دوره منظم ارزیابی قلب و عروق قرار گیرند.

۲- ویژه کودکان: ارزیابی و مدیریت عوامل خطر قلبی عروقی از جمله فشار خون بالا، چاقی یا ناهنجاری های متابولیک (لیپیدها/مقاومت به انسولین) باید در نظر گرفته شود، با این حال، شواهد کافی برای توصیه به تعداد دفعات غربالگری وجود ندارد.

میکرو واسکولوپاتی و درمان گلوکوکورتیکوئیدی موجب ایجاد فشار خون بالا در ۲۵ تا ۵۰ درصد بیماران مبتلا به JDM در نظر گرفته می شوند. مطالعات، تغییر فاکتورهای خطر قلبی عروقی را در بیماران JDM شناسایی کرده اند که ممکن است منجر به افزایش خطر آترواسکلروز زودرس در بزرگسالی شود.

غربالگری درگیری قلبی در IIM:

۱- مخصوص بزرگسالان: بیماران باید تحت غربالگری برای درگیری قلبی قرار گیرند. نشانگرهای آسیب قلبی سرم، ECG، اکوکاردیوگرافی و MRI قلب باید در نظر گرفته شوند.

۲- مخصوص بزرگسالان تروپونین I قلبی (نه تروپونین T قلبی) باید به عنوان نشانگر سرمی ترجیحی برای غربالگری و نظارت بر درگیری قلبی استفاده شود.

۳- ویژه کودکان: غربالگری درگیری قلبی در بیماران مبتلا به IIM با شروع نوجوانی با ECG و اکوکاردیوگرام باید در نظر گرفته شود.

میوزیت قلبی با افزایش عوارض و خطر مرگ و میر همراه است. افزایش نشانگرهای آسیب قلبی سرم ممکن است نشان دهنده درگیری قلبی باشد. با این حال، برخی از نشانگرهای «ویژه قلب»، به ویژه تروپونین T قلبی، نیز می توانند بیان شده و از ماهیچه های اسکلتی در حال بازسازی آزاد شوند و به طور بالقوه باعث ابهام شوند. اندازه گیری تروپونین I قلبی توصیه می شود. چندین ناهنجاری قلبی، از جمله اختلال عملکرد بطن چپ، ECG ناهنجاری ها و کاهش تغییرات ضربان قلب در افراد مبتلا به IIM گزارش شده است.

غربالگری و مدیریت دیسفاژی مربوط به IIM:

۱- ارزیابی روتین دیسفاژی در همه بیماران باید در نظر گرفته شود.

۲- ارزیابی بلع و مشارکت تیم های گفتاردرمانی و گاستروانترولوژی در مبتلایان به دیسفاژی باید در نظر گرفته شود.

۳- IVIG برای بیماری فعال و دیسفاژی مقاوم به درمان های دیگر باید در نظر گرفته شود.

دیسفاژی شایع است، بر کیفیت زندگی تأثیر می گذارد و با کاهش وزن و پنومونی آسپیراسیون همراه است که می تواند کشنده باشد. اختلال بلع ممکن است همیشه با ضعف عمومی عضلانی پیش بینی نشود. خطر بدخیمی با مثبت بودن آنتی بادی ضد NXP۲ افزایش می یابد.

دیسفاژی به عنوان نشانه ای برای درمان IVIG توسط NHSE شناخته می شود. IVIG و سایر درمان های تعدیل کننده ایمنی از جمله گلوکوکورتیکوئید، csDMARDs (متوترکسات، آزاتیوپرین، سیکلوسپورین، تاکرولیموس، مایکوفنولات موفتیل، هیدروکسی کلروکین)، CYC و RTX گزارش شده اند که علائم دیسفاژی و/یا ارزیابی بلع را بهبود می بخشد.

ارزیابی و درمان کیفیت زندگی و سلامت روانی در افراد مبتلا به IIM:

۱- وضعیت روانشناختی و بیماری های روانپزشکی و کیفیت زندگی مرتبط با سلامت باید به طور معمول با استفاده از ابزار مناسب سن مورد ارزیابی قرار گیرد.

۲- عواملی که بر کیفیت زندگی مرتبط با سلامت تأثیر می گذارند (مانند درگیری پوست، خارش، عوارض جانبی استروئیدی) باید مورد توجه قرار گیرند.

۳- عوامل موثر بر کیفیت زندگی مرتبط با سلامت در کودکان شامل درد، ضعف عضلانی و کم خوابی باید به درستی مدیریت شوند.

۵- ورزش و/یا توانبخشی متناسب با فردی باید در همه طیف های فعالیت بیماری با هدف بهبود سلامت روانی تشویق شود.

۶- در صورت لزوم، تمرینات هدفمند، توسط فیزیوتراپیست متخصص و/یا یک متخصص حرفه ای انجام شود.

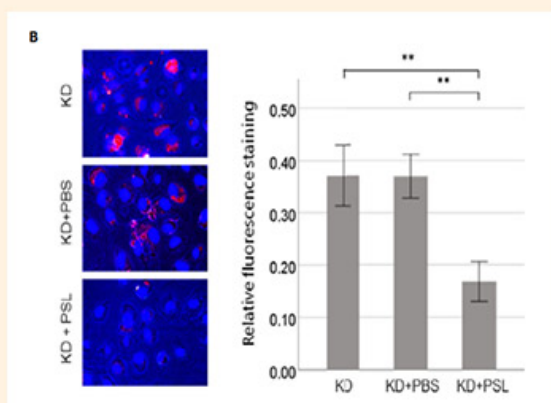
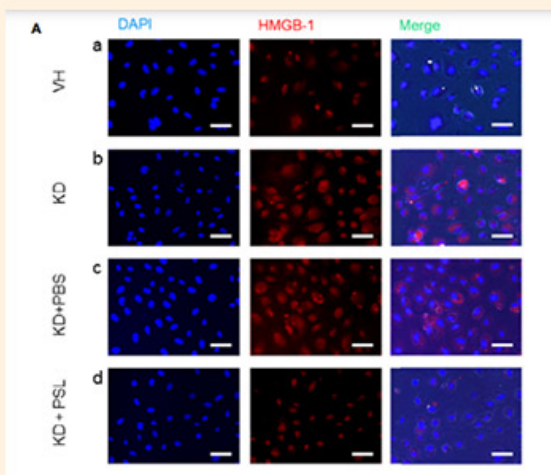
نقایص قابل توجهی در معیارهای کیفیت زندگی مرتبط با سلامت (HRQoL) در IIM بزرگسالان و نوجوانان مشهود است. شواهد نشان می دهند که تعدادی از عوامل اختصاصی IIM مانند بیماری فعال، افزایش اختلال عملکردی و کاهش قدرت عضلانی که می توانند بر HRQoL تأثیر منفی بگذارند را می توان با استفاده از ابزارهایی مانند پرسشنامه سلامت کودک (CHQ-۵۰) و نظرسنجی فرم کوتاه ۳۶ موردی (ویژه بزرگسالان) ارزیابی کرد. به حداقل رساندن اختلال عملکردی از طریق فیزیوتراپی تخصصی و/یا کاردرمانی باید در نظر گرفته شود. غربالگری برای نگرانی هایی مانند خلق و خوی پایین و اضطراب، و ارائه مداخلات روانشناختی در اسرع وقت در صورت نیاز می تواند در نظر گرفته شود.

ترجمه و تلخیص: دکتر ناهید اصلانی، فوق تخصص روماتولوژی کودکان، هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

علاوه بر این، پیروپتوز سلول های اندوتلیال وابسته به NLRP3 از طریق سیگنال دهی HMGB-1/RAGE/کاتپسین B ممکن است به آسیب سلول های اندوتلیال شریان کرونر (CAEC) در واسکولیت KD کمک کند. بنابراین، فعال سازی سیستم ایمنی ذاتی با واسطه DAMP ممکن است پاسخ های التهابی پاتولوژیک را در واسکولیت KD تسهیل کند. ما فرض می کنیم که درمان PSL، یک درمان ضد التهابی استاندارد، ممکن است التهاب در KD را با کاهش سیتوکین های التهابی و DAMP های تولید شده توسط CAEC در نتیجه واسکولیت حاد KD سرکوب کند. در این مطالعه، نقش HMGB-1 را بررسی کردیم و اثرات درمانی PSL در شرایط آزمایشگاهی را بر پاسخ های التهابی با واسطه HMGB-1 در CAEC در طول واسکولیت حاد KD ارزیابی کردیم.

متریال و روش ها:

هشت بیمار متوالی را که تحت درمان برای KD بودند در مطالعه وارد شدند، نمونه های سرم قبل از درمان اولیه از بیماران مبتلا به KD، آرتریت ایدیوپاتیک نوجوانان سیستمیک (sJIA)، و از افراد سالم (VH) جمع آوری شد، سپس با سلول های اندوتلیال عروق کرونر انسانی (HCAECs) انکوبه شدند. پس از درمان HCAEC های فعال شده با سرم KD با PSL یا PBS به عنوان یک کنترل، اثرات روی مسیر سیگنالینگ HMGB-1 مورد ارزیابی قرار گرفت.



بررسی مقالات جدید:



ترجمه و گردآوری: دکتر سحر نادری شیران، فوق تخصص روماتولوژی کودکان، هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

Prednisolone Suppresses the Extracellular Release of HMGB-1 and Associated Inflammatory Pathways in Kawasaki Disease

انتخاب شده از مجله: Frontiers in Immunology May 2021

مقدمه:

KD، یک واسکولیت حاد سیستمیک با علت ناشناخته، در نهایت می تواند به ناهنجاری های پیچیده عروق کرونر (CAA) منجر شود. علیرغم درمان استاندارد با دوز بالای IVIG و آسپرین، تقریباً ۱۰ تا ۲۰ درصد از بیماران تب مداوم یا مکرر را تجربه می کنند و به نظر می رسد که خطر ابتلا به CAA در آنها بالاست. قابل ذکر است، درمان ترکیبی با پردنیزولون (PSL) در پیشگیری از CAA موثرتر از IVIG به تنهایی در افرادی است که پاسخ نمی دهند، در نتیجه نیاز به درمان های اضافی را کاهش می دهد. بنابراین، درمان ترکیبی کورتیکواستروئید به عنوان یک درمان اولیه پیشگیرانه در نظر گرفته می شود. فعال شدن ایمنی ذاتی در اتیولوژی واسکولیت KD نقش دارد.

HMGB-1 (High mobility group box-1)، یک پروتئین نماینده DAMP، نقش اصلی را در تنظیم مرگ و بقای برنامه ریزی شده سلول ایفا می کند. به عنوان سلول های ایمنی ذاتی نگهبان، سلول های اندوتلیال DAMP ها را به عنوان سیگنال های خطر درون زا آزاد می کنند که سیستم ایمنی ذاتی را از مرگ سلولی برنامه ریزی نشده، تهاجم میکروبی و استرس آگاه می کند.

HMGB-1 خارج سلولی پاسخ های سلولی مرتبط با فعال شدن سیستم ایمنی، مهاجرت سلولی، رشد سلولی و ترمیم و بازسازی بافت را هماهنگ می کند و به گیرنده ها (مانند RAGE و TLRs) متصل می شود تا پاسخ های پیش التهابی را فعال کند. سیگنال دهی پایین دستی شامل پروتئین کیناز فعال شده با میتوز (MAPK) مانند کیناز مرتبط با سیگنال خارج سلولی NF-κB و (ERK)/c-Jun N-terminal kinase (JNK)/p38 جمله سیتوکین التهابی، کموکاین و گیرنده مربوطه را تسهیل می کند. افزایش پاسخ های التهابی ناشی از HMGB-1 ناشی از آسیب می تواند شدت بیماری قلبی عروقی را افزایش دهد.

قابل ذکر است که سطح پروتئین HMGB-1 و S100 سرم نیز در بیماران در فاز حاد KD افزایش می یابد.



TABLE 2 | Patient characteristics between Kawasaki disease (KD) and systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA).

Group	KD (n = 8)	sJIA (n = 4)	P value
Male, N (%)	5 (62.5)	2 (50.0)	0.692
Age at onset (years)	1.6 (0.5–2.9)	7.8 (4.6–13.3)	0.011
Body weight (kg)	10.8 (7.8–13.0)	17.7 (13.0–25.1)	0.061
White blood cell count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	15.8 (11.9–18.1)	14.6 (12.1–24.4)	1.000
Neutrophil count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11.7 (7.9–14.5)	11.7 (10.0–20.0)	0.734
Platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	32.8 (28.3–41.5)	59.0 (34.6–66.4)	0.089
Aspartate aminotransferase (IU/L)	45 (26–288)	29 (23–33)	0.202
Alanine aminotransferase (IU/L)	56 (10–336)	14 (10–21)	0.348
Lactate dehydrogenase (IU/L)	336 (273–394)	353 (283–494)	0.610
Total protein (g/dL)	6.6 (6.4–7.0)	7.7 (7.3–7.8)	0.006
Albumin (g/dL)	3.4 (3.2–3.7)	3.3 (3.1–3.5)	0.330
Sodium (mEq/L)	134 (129–134)	138 (137–142)	0.006
C-reactive protein (mg/dL)	6.9 (4.4–10.5)	6.9 (5.3–9.0)	1.000

Data are expressed as median values and interquartile range (25th, 75th percentile), or number (proportion, %).

Bold values indicate statistically significance in patient characteristics between KD group and sJIA group.

رنگ آمیزی ایمنی HMGB-۱ در سلول های اندوتلیال شریان کرونر انسانی فعال شده با سرم (HCAECs) (بزرگنمایی، $\times 400$).
(A) تصاویری از کنترل سالم (VH)، بیماری کوازاکی (KD) و HCAEC های فعال شده با سرم KD تحت درمان با PBS و پردنیزولون (PSL) که نشان می دهد DNA (آبی) با استفاده از HMGB-۱، DAPI (قرمز) نشاندار شده است. رنگ آمیزی ایمونوفلورسانس و تصاویر ادغام شده نوار مقیاس = ۱۰۰ میلی متر.
(B) رنگ آمیزی فلورسانس نسبی HMGB-۱ خارج هسته ای از ۱۰۰ سلول، انتخاب شده از HCAEC های فعال شده با سرم KD به تنهایی و تیمار شده با PBS و PSL. نوار مقیاس = ۱۰۰ میلی متر. $P < 0.01$ **

بحث:

در این مطالعه، ما نشان دادیم که سرم به دست آمده از بیماران مبتلا به KD قبل از درمان IVIG یک اثر سیتوتوکسیک بر HCAEC در مقایسه با افراد سالم و بیماران مبتلا به sJIA نشان می دهد، علاوه بر این که باعث آزادسازی خارج سلولی HMGB-۱ می شود که پاسخ های التهابی با واسطه NF- κ B و افزایش تولید IL-۱b و TNF- α را تنظیم می کند. اگرچه درمان با PSL برای HCAEC های فعال شده با سرم KD اثرات محافظتی مستقیم سلولی را نشان نداد، اما از تکثیر سلول های اندوتلیال، انتقال HMGB-۱، انتشار و سیگنال دهی پایین دست جلوگیری کرد و بیان IL-۱b و TNF- α را کاهش داد. این یافته ها دیدگاه جدیدی را در مورد عملکرد ضد التهابی PSL در طول فاز حاد KD ارائه می دهد. فرآیند واسکولوپاتی در فاز حاد KD شامل شریان های نکروزه می شود که دیواره شریانی را از adventitia تا intima به ویژه شریان های کرونری تخریب می کنند. نتایج ما با این فرآیند پاتولوژیک مطابقت دارد که در آن سرم KD توکسیسته سلولی قوی تری را نسبت به سرم sJIA به سلول های اندوتلیال کرونر القا کرد، اگرچه تفاوتی در داده های آزمایشگاهی بیماران بین KD و sJIA وجود نداشت. از آنجایی که سرم KD همچنین گیرنده های DAMP مانند RAGE و TLRs را تنظیم می کند و باعث فعال شدن درون سلولی بعدی مسیرهای سیگنالینگ ERK1/2، JNK، p38، NF- κ B در HCAEC ها می شود، آسیب سلول های اندوتلیال در نتیجه پروتئین های سرم بیماری را در KD ایجاد می شود. بنابراین ممکن است زمینه ساز چندین ویژگی پاتولوژیک KD و اثرات مشاهده شده در مراحل اولیه پیشرفت بیماری باشد.

به طور خاص، در طی پاسخ سیتوتوکسیک به سرم HMGB-۱، KD از هسته به فضای خارج سلولی منتقل می شود، جایی که ممکن است به عنوان یک DAMP یا آلامین برای تحریک سیستم ایمنی ذاتی و واسطه التهاب مطابق با نقش آن در پاتوژنز التهاب تاخیری و پاسخ ها و اختلال عملکرد اندام ها عمل کند. علاوه بر این، HMGB-۱ خارج سلولی می تواند با RAGE یا TLR در سطح سلول های اندوتلیال التهابی تعامل داشته باشد. تعامل عملکردی HMGB-۱ با گیرنده ها، مسیرهای مرتبط با التهاب را فعال می کند و باعث ایجاد آبخاری از سیتوکین های پیش التهابی، از جمله TNF- α ، ILs، و پروتئین های التهابی ماکروفاژی ۱a- و ۱b- می شود، در نتیجه یک چرخه التهابی خود تقویت کننده را تشکیل می دهد.



با این حال، یافته‌های ما نشان می‌دهد که کاربرد PSL در حین KD حاد دارای پتانسیل مشخصی برای بهبود پاسخ‌های التهابی با واسطه HMGB-1/RAGE در واسکولیت KD است، که با اثربخشی گلوکوکورتیکوئیدها در کاهش بروز CAA و تعداد پاسخ‌دهندگان IVIG در KD اثبات می‌شود.

محدودیت‌ها:

نمونه سرم بیماران مبتلا به KD مورد استفاده در این مطالعه محدود بود. از این رو، ما سیتوکین و نشانگرهای التهابی را غیر از آنهایی که از آزمایش خون معمولی بودند، اندازه‌گیری نکردیم. گلوکوکورتیکوئیدها تقریباً همه سلول‌های ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند و تأثیر دقیق آنها به تمایز و وضعیت فعال سازی سلول بستگی دارد و تفسیر اثرات *in vivo* در جمعیت‌های خاص را دشوار می‌کند. گلوکوکورتیکوئیدها آسیب سلول‌های اندوتلیال وابسته به نوتروفیل یا تشکیل تجمع پلاکت-نوتروفیل را مهار می‌کنند، در نتیجه چسبندگی ناشی از سیتوکین را کاهش می‌دهند و فعال سازی التهابی عروقی متقابل تقویت‌شده را مهار می‌کنند. با این حال، ما نمی‌توانیم نقش فعال سازی سلول‌های اندوتلیال وابسته به نوتروفیل، مونوسیت و پلاکت را بررسی کنیم زیرا آزمایش‌های تحریک سرمی ما با استفاده از سلول‌های اندوتلیال کرومر کشت‌شده انجام شد.

با توجه به تفاوت در سطوح گیرنده گلوکوکورتیکوئید بین سلول‌های اندوتلیال و بسترهای عروقی مختلف، نسبت نسبی ایزوفرم‌های گیرنده گلوکوکورتیکوئید خاص در بافت‌ها و سلول‌ها ممکن است بر پاسخ آنها به درمان با گلوکوکورتیکوئید تأثیر بگذارد.

IVIG استاندارد و موثرترین درمان برای KD است، با این حال، مطالعه حاضر بر مکانیسم اثر کورتیکواستروئیدها در KD متمرکز شده است. و از این رو هیچ بررسی یا تحلیلی از اثرات IVIG در این مطالعه انجام نشد.

نتیجه:

در نتیجه، یافته‌های ما نشان می‌دهد که HMGB-1 خارج سلولی به طور بالقوه تنظیم می‌شود تا به عنوان یک سیتوکین عملکردی با نقش در التهاب و پاسخ ایمنی ذاتی عمل کند، در نتیجه پاتوژن KD را تحت تأثیر قرار می‌دهد. درمان با PSL در طول فاز حاد KD، پاسخ‌های التهابی ناشی از HMGB-1/RAGE را بهبود می‌بخشد و تولید IL-1b و TNF-a را کاهش می‌دهد. مهار HMGB-1 خارج سلولی همچنین ممکن است سیستم ایمنی ذاتی را بیش از حد فعال شده را مهار کند، بنابراین باعث تسکین یا پیشگیری از واسکولیت شدید KD می‌شود.

از آنجایی که سطوح سرمی HMGB-1 و S100 در طول فاز حاد KD افزایش می‌یابد و فعال سازی RAGE منجر به افزایش تنظیم بیان سیتوکین‌های پیش التهابی در بیماران مبتلا به KD می‌شود، این فرآیندها ممکن است گرانولوسیت‌ها یا سلول‌های اندوتلیال را برای ترشح DAMP تحریک کنند و در نتیجه یک خودتقویت شوندگی حلقه بازخورد مثبت ایجاد کنند. با این حال، sRAGE، شکل محلول کوتاه شده گیرنده، به عنوان یک طعمه عمل می‌کند و از پاسخ التهابی ناشی از فعال شدن RAGE جلوگیری می‌کند. مطالعه ما از این فرضیه حمایت می‌کند که HMGB-1 خارج سلولی احتمالاً تنظیم می‌شود تا به عنوان یک سیتوکین عملکردی مؤثر بر التهاب و پاسخ ایمنی ذاتی عمل کند، و بنابراین ممکن است در پاتوژن واسکولیت KD نقش داشته باشد. ما همچنین نشان دادیم که درمان با PSL HCAEC های فعال شده سرم KD باعث مهار آزادسازی HMGB-1 خارج سلولی، کاهش بیان RAGE، و مهار پاسخ‌های التهابی با واسطه NF-kB، علاوه بر کاهش تولید IL-1b و TNF-a می‌شود. برعکس، درمان PSL اثرات محافظتی سلولی یا افزایش تنظیم sRAGE را در HCAEC های فعال شده با سرم KD نشان نمی‌دهد، که نشان می‌دهد اثرات درمان PSL ممکن است با مهار مستقیم آزادسازی HMGB-1 خارج سلولی رخ دهد.

به طور کلی، اثرات ضد التهابی گلوکوکورتیکوئیدها به اثرات رونویسی آگونیسم گیرنده گلوکوکورتیکوئید نسبت داده می‌شود که با هدف قرار دادن جمعیت‌های سلولی خاص برای مبارزه با بیش فعال شدن سیستم ایمنی یا عفونت‌های سیستمیک، رونویسی ژن‌های متعدد را به طور مثبت و منفی تغییر می‌دهد. درمان با گلوکوکورتیکوئید بیان ژن‌های پیش التهابی از جمله NF-kB و پروتئین فعال کننده 1 را مهار می‌کند. بنابراین، مهار مشاهده شده ناشی از PSL از انتشار HMGB-1 ممکن است از طریق سیگنال دهی NF-kB رخ دهد. مکانیسم احتمالی دیگر این است که گلوکوکورتیکوئیدها سنتز TNF-a را در مونوسیت‌ها/ماکروفاژهای فعال مهار می‌کنند، فرآیندی که حداقل تا حدی در اثرات ضد التهابی ترشح HMGB-1 ناشی از TNFα از سلول‌های اندوتلیال دخیل است.

بنابراین، درمان PSL HCAEC های فعال شده با سرم KD احتمالاً دارای یک جزء تنظیمی بالادستی است و به طور بالقوه مسیر سیگنالینگ HMGB-1 را مهار می‌کند. CD14 در فعال سازی TLR کارآمد وابسته به HMGB-1 مهم است، در حالی که RAGE مسیر انتقال متفاوتی را در ارائه یک مسیر انتقال برای HMGB-1 و کمپلکس‌های مولکولی شریک آن از طریق اندوسیتوز به جزء اندولیزوزوم ارائه می‌کند. مولکول‌های انتقال یافته HMGB-1 به جای تجزیه در لیزوزوم‌ها، سپس از لیزوزوم‌های نفوذپذیر به داخل سیتوزول نشت می‌کنند تا به گیرنده‌های سیتوپلاسمی همسایه رسیده و فعال شوند و در نتیجه باعث التهاب می‌شوند. در مطالعه حاضر، ما نتوانستیم نقش عملکردی مسیر سیگنالینگ HMGB-1/TLRs و فعال سازی التهابی NLRP3 ناشی از HMGB-1 را از طریق آزمایش‌های تحریک سرم با استفاده از HCAECs کشت به دلیل کمبود لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها تأیید کنیم.

تاریخچه طب روماتولوژی کودکان ایران

(مروری بر خدمات ارزشمند استاد گرامی
جناب آقای دکتر محمدحسن مرادی نژاد)



اینجانب دکتر محمد حسن مرادی نژاد متولد سال ۱۳۲۶ در شهرستان ملایر. در خرداد سال ۱۳۵۳ پزشک عمومی شدم، و در بهمن ماه سال ۱۳۵۸ پس از گذراندن آزمون های مربوطه موفق به دریافت بورس تخصص بیماری های کودکان شدم. در مهرماه سال ۱۳۶۰ با عنوان عضو هیئت علمی کار خود را بیمارستان مرکز طبی کودکان شروع کردم. از همان اوایل کار در بخش داخلی، علاقه خاصی به بیماران مبتلا به بیماری های کلاژنوز داشتم، لذا با توجه با این موضوع بیشتر این دسته از بیماران را بستری می کردم. تا اینکه در سال ۱۳۷۱ تصمیم گرفتم برای کسب تجربه بیشتر و بالا بردن دانش پزشکی خود در زمینه بیماری های روماتولوژی، با گروه روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران (مرکز تحقیقات روماتولوژی) تماس گرفته و پس از موافقت رئیس گروه روماتولوژی جناب پرفسور دواجی، مسئولین گروه کودکان، و طی حکمی از رئیس دانشگاه علوم پزشکی وقت تهران، هفته ای سه روز در بخش روماتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی تحت نظر اساتید مربوطه برای بالا بردن دانش و کسب تجربه بیشتر در آن مرکز شروع بکار کنم. سه روز دیگر هفته نیز در بیمارستان مرکز طبی مشغول انجام وظیفه بودم. روزهای یکشنبه، سه شنبه و پنجشنبه هر هفته در مرکز تحقیقات روماتولوژی ضمن کسب تجربه، ارائه خدمات درمانی به کودکان مراجعه کننده می پرداختم. سه شنبه هر هفته از ساعت ۸ تا ۱۰ صبح همراه با دیگر اساتید مربوطه به بحث و تبادل نظر در مورد مطالب مربوطه که توسط مسئول آموزش گروه Book review تنظیم شده بود می پرداختم، در همین جلسات به صورت پرسش و پاسخ پیرامون موضوع مطرح شده می پرداختم، در این جلسات اغلب بحث های مربوط به گرفتاری کودکان به عهده اینجانب بود. بعد از گذشت ۲ سال بنا به دستور مدیر گروه روماتولوژی بالغین، جناب پرفسور دواجی، درمانگاه مستقل روماتولوژی کودکان را افتتاح کردم و روز های یکشنبه از ساعت ۸ صبح تا ۱۲ ظهر کودکان مبتلا به بیماری های روماتیسمی را در بیمارستان دکتر شریعتی ویزیت می کردم. در ضمن کودکانی که نیاز به بستری داشتند به بیمارستان مرکز طبی کودکان اعزام می داشتم تا در بخش روماتولوژی آن مرکز بستری شوند. سه روز دیگر هفته، در مرکز طبی کودکان مشغول بودم، که بطور معمول پس از شرکت در گزارش صبحگاهی، کار روزانه با ویزیت بیماران بستری در بخش شروع می شد، که با بحث و تبادل نظر با دانشجویان، انترن ها، و رزیدنت های مرکز سپری می شد.

روزهای چهارشنبه هر هفته بعد از ویزیت بیماران بستری در بخش همراه با انترن ها و رزیدنت ها در درمانگاه سرپایی که در بیمارستان مرکز طبی دایر کرده بودم، حاضر می شدیم و بیماران را ویزیت می کردیم، در اغلب موارد در این کلینیک، بیماران تازه وارد و بیماران معرفی شده از مراکز دیگر همراه با گروه آموزشی همراه، ویزیت می شدند.

در ضمن این کلینیک یک Follow up Clinic برای بیماران مرخص شده از بخش و نیز بیماران تازه وارد بود. اگر بیماری نیاز به بستری داشت دستور بستری داده می شد، و در بخش روماتولوژی بستری می شد.

برای هر بیماری که در بخش بستری می شد، بر اساس تشخیص اولیه، یک پرسشنامه تنظیم شده بود که بدو ورود بیمار به بخش و نیز در زمان مرخص شدن توسط رزیدنت مربوطه تکمیل و نشانه های روز اول بستری و زمان مرخص شدن مقایسه می شد.

در ضمن برای کم کردن مشکلات، آزمایش های لازم برای رسیدن به تشخیص و دستورات پزشکی اولیه در جدول های جداگانه برای هر بیماری بطور مجزا تهیه شده بود و در اختیار رزیدنت های محترم قرار داده می شد تا بر اساس آن جداول، آزمایش های ضروری خواسته شود، و دستورات پزشکی نیز بر اساس نوع بیماری تنظیم شده بود، که در اختیار رزیدنت قرار داده می شد.

در فالو آپ کلینیک روز چهارشنبه نیز این پرسشنامه پر می شد و علائم اولیه و نشانه ها بعدی در فالو آپ مقایسه می شدند. و بر اساس آن تصمیم می گرفتیم که پاسخ به درمان چگونه است.

در آبان ۱۳۸۷ با موافقت ریاست محترم وقت دانشگاه علوم پزشکی تهران و با همکاری و مساعدت رئیس انجمن روماتولوژی ایران، وانجمن روماتولوژی آسیا و اقیانوسیه APLAR، یک فرصت مطالعاتی از واحد روماتولوژی کودکان آسیا و اقیانوسیه که در شهر پرت کشور استرالیا واقع است گرفتیم.





پس از به تصویب رسیدن رشته فوق تخصصی روماتولوژی کودکان اقدام، به پذیرش دستیار فوق تخصصی در این رشته در سه مرکز مجزا ولی به هم وابسته به عمل آمد. مرکز اول، بیمارستان مرکز طبی کودکان که دارای یک بخش مستقل روماتولوژی برای کودکان دردمند بود به ریاست اینجانب و معاونت آقای دکتر وحید ضیایی، مرکز دوم، بخش کودکان مجتمع امام خمینی به ریاست استاد گرامی جناب آقای دکتر عقیقی و معاونت آقای دکتر سید رضا رئیس کرمی، و مرکز سوم، بیمارستان مفید به ریاست آقای دکتر شیاری شروع به فعالیت کردند.

از آن زمان هر سال بطور متوسط چهار پزشک متخصص کودکان به عنوان دستیار فوق تخصص روماتولوژی کودکان از طریق امتحان ورودی انتخاب می شوند و پس از ۲ سال پس از موفقیت در امتحان بود، موفق به اخذ درجه فوق تخصص کودکان می شوند.

در این مدت ۲ سال آموزش: ۲ ماه در مرکز تحقیقات روماتولوژی شریعتی بیمارستان بزرگسال را زیر اساتید آنجا می گذرانند. ۲ ماه در آزمایشگاه، و ۲ ماه در بخش ارتوپدی زیر نظر استادان مربوطه به کسب تجربه می پرداختند.

پس اخذ گواهینامه فوق تخصص بیماری های روماتولوژی کودکان، به بقیه دانشگاه های کشور اعزام می شدند.

هم اکنون در دانشگاه های (اصفهان، مشهد، اهواز، مازندران، گیلان، کرج، یزد و تبریز...) این عزیزان مشغول ارائه خدمات پزشکی به این کودکان دردمند هستند.

از خدای بزرگ برای تک تک این عزیزان سلامتی و توفیق خدمت به این کودکان نیازمند دارم.

در ضمن در طی سنوات خدمت در تدوین ۷ کتاب به عنوان نویسنده کتاب یا نویسنده فصلی از کتاب مشارکت داشته ام و موفق به انتشار بیش از ۸۰ مقاله علمی در مجلات علمی بین المللی و فارسی زبان شده ام.

با تشکر و سپاس فراوان

دکتر محمد حسن مرادی نژاد

Research Sabbatical, Pediatric Rheumatology, University of Western Australia, October 1998 – May 1999

و در آبان سال ۱۳۸۷ در در دانشگاه استرالیا غربی زیر نظر استاد Professor Manners کار خود را در بیمارستان دانشگاهی princess margaret hospital واقع در شهر پرت کشور استرالیا شروع کردم و به مدت ۸.۵ ماه در آن مرکز پزشکی مشغول به کار و آموزش شدم.

کار و آموزش در آن مرکز هفته ای ۵ روز از ساعت ۹ صبح تا ۵ عصر بود. شروع برنامه کاری در آن مرکز، هر روز از ۹ تا ۱۰ با میتینگ و گزارش صبحگاهی بود، شروع می شد و سپس ساعت ۱۰ زمان ویزیت بیماران در بخش فرا می رسید. در زمان ویزیت بیماران در بخش با علاوه بر دیگر همکاران گروه، همکاران دیگری مانند: یک پزشک روان شناس کودک، یک فیزیوتراپیست، و یک کار درمان یا اکوپیشن تراپیست Occupational therapist ما را همراهی می کردند. در ادامه فعالیت های آموزشی پس از ویزیت بیماران بخش، در ساعت ۱۲ ظهر روزهای دوشنبه یک درمانگاه مشترک با ارتوپد ها، و روز های چهارشنبه یک درمانگاه مشترک با انکولوژیست ها داشتیم. روز سه شنبه هر هفته از ساعت ۱۲ تا ۳ عصر در اطاق عمل با همکاری و همراهی متخصص بیهوشی که بیماران را بیهوش کند. و سونوگرافی مفصل توسط متخصص رادیولوژی اقدام به تزریق داخل مفصل می کردیم. روز جمعه بعد از کارهای اولیه بیماران برای شرکت در گراند راند همراه دیگر اساتید در سالن کنفرانس حاضر می شدیم اغلب بحث ها جنرال بود. این روند هر هفته به همین روال تا اتمام دوره کار آموزی اجرا می شد.

در هفته های آخر دوره در کنگره بیماری های روماتولوژی که در آن کشور برگزار می شد با ۲ مقاله شرکت کردم که هر دو مورد پذیرش قرار گرفت.

از سال ۱۳۹۰ با همکاری و مساعدت استاد گرامی جناب آقای دکتر عقیقی و پشتیبانی ریاست محترم مرکز تحقیقات روماتولوژی جناب پرفسور دواچی و بقیه اساتید گروه مرکز تحقیقات روماتولوژی، سعی و تلاش برای به تصویب رساندن بخش فوق تخصصی روماتولوژی کودکان کردم، تا بالاخره پس از کش و قوس های طولانی، به تصویب شورای عالی فوق تخصصی کشوری در آمد.



یک تجربه: سرانجام یک درگیری مفصلی حاد اولیگوآرتیکولر پس از ۶ سال فالوآپ

دکتر وحید ضیائی

فوق تخصص روماتولوژی کودکان

دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان



در طی چندین ماه بیمار ما با آرتریت مفاصل متعدد اندام تحتانی به صورت زیاد و کم شدن های مکرر روبرو بودیم که با افزایش دوز ناپروکسن علائم بتدریج کاهش می یافت. بعضی حملات با تب همراه بود ولی علائم گوارشی یا مخاطی نداشت. تشخیص دیگری که در این مرحله مورد توجه قرار گرفت تب مدیترانه ای فامیلیال (FMF) بود ولی نه سابقه خانوادگی مثبتی وجود داشت و نه معیارهای بالینی را پر می نمود و نه مدت حملات درگیری مفصلی با دوره ای بودن این بیماری مطابقت داشت با این حال بیمار مدت کوتاهی کمتر از سه ماه تحت درمان با کلشیسین نیز قرار گرفت که پاسخ مناسب درمانی نداشت و قطع شد.

در این مرحله ما مجبور شدیم با توجه به درگیری مفاصل متعدد و سیر مزمن و پیشرونده بیماری و عدم پاسخ مناسب به ناپروکسن تشخیص التهاب ایدیوپاتیک مفصل جوانان (JIA) را نیز مدنظر قرار دهیم و بیمار تحت درمان با پردنیزولون و متوترکسات قرار گرفت و بدلیل وزن پائین، بیمار از لحاظ سلیاک نیز بررسی شد که غربالگری اولیه منفی بود. بعد از چند ماه پاسخ مناسب به درمان داروها بتدریج کم و پردنیزولون قطع شد ولی در سیر بیماری مجدد درگیری مچ پا، هیپ و در این نوبت مفصل ساکروایلیاک نیز به مفاصل درگیر اضافه شد و از زیر گروه های بیماری JIA زیر گروه انتزیت های وابسته به آرتریت (ERA) به عنوان تشخیص اول مدنظر قرار گرفت. و متوترکسات به سولفاسالازین تغییر و پردنیزولون با دوز پائین مجدد برای بیمار شروع شد. گرافی های انجام شده شواهد تخریب مفصلی نداشت و HLAB27 بیمار منفی بود و معاینه چشمی نیز نرمال بود. همچنان بیمار ESR های بالاتر از حد نرمال و در حد فاصل ۲۵ تا ۴۰ داشت.

با کنترل علائم مفصلی بدن بال داروهای فوق دوز پردنیزولون کاهش و سپس قطع شد و درمان با سولفاسالازین ادامه پیدا کرد و دوز این دارو نیز با سرعت کمتر طی چندین ماه کاهش یافت. تا این زمان بیمار حدود ۳.۵ سال تحت نظر بود که مصادف با پاندمی کووید شد و چون بیمار از شهرستان مراجعه می نمود به مدت حدود دو سال مراجعه نداشت. ولی بنابر اظهار نظر والدین سولفاسالازین با دوز پائین در حد ۵۰۰ میلیگرم را همچنان ادامه داده است.

دختر ۹ ساله ای با آرتریت حاد چند مفصلی به مرکز ما مراجعه نمود. تب مختصر را ذکر می کرد سابقه عفونت اخیر را ذکر نمی کرد و درگیری پوستی و مخاطی نیز نداشت. مصرف لبنیات محلی و کاهش وزن اخیر نداشت. درگیری ارگان دیگری را نیز ذکر نمی کرد. سابقه بیماری اتوایمیون را در خانواده ذکر نمی کرد. درگیری مفاصل در مچ و زانو یک پا بود. وزن بیمار بین صدک ۵ و ۱۰ و قد وی بین صدک ۲۵ تا ۵۰ بود. با توجه به حاد بودن درگیری و گرفتاری چند مفصلی برای بیمار تشخیص های افتراقی آرتریت حاد چند مفصلی در نظر گرفته و بررسی شد. مهمترین تشخیص های مورد نظر تب رماتیسمی حاد (ARF) و بروسلوز بود هرچند با توجه به سن و جنس بیمار نیم نگاهی نیز به تشخیص لوپوس وجود داشت. در سیر بستری مهاجر بودن آرتریت مشاهده نشد. در بررسی آزمایشگاهی ESR بالاتر از ۹۰ و CRP حدود ۶۰ داشت. سایر آزمایشات سرولوژی بروسلوز منفی بود ولی ASO titer بیش از ۴۰۰ داشت. FANA بیمار منفی گزارش شد. پونکسیون مایع مفصل زانو نیز التهابی و غیر چرکی بود. بررسی قلبی در سمع و نوار قلب و اکوکاردیوگرافی نکته ای نداشت. با درنظر گرفتن معیارهای تعدیل شده جونز برای کشورهای با شیوع عفونت استرپتوکوکی بالا احتمال تب رماتیسمی حاد بیش از سایر بیماری های برای بیمار محتمل بود و لذا برای وی درمان با ناپروکسن و پنی سیلین پروفلاکسی گذاشته شد. علائم بالینی بیمار پاسخ مناسبی به ناپروکسن داد هرچند پاسخ مشاهده شده دراماتیک نبود. بیمار با دستورات دارویی و توصیه های غیر دارویی ترخیص شد. در فالوآپ سرپائی بیماری آرتریت بیمار با شدت کم در مفاصل اولیه ادامه داشت ولی مفصل هیپ نیز درگیر شده بود.

ضمن بررسی مجدد آزمایشگاهی و با توجه به ASO titer مثبت اولیه و اضافه شدن درگیری مفصل هیپ احتمال تشخیص آرتریت بعد از عفونت استرپتوکوکی Post Streptococcal Reactive Arthritis برای بیمار پررنگ تر شد ولی برنامه درمانی تغییری نکرد و معاینه چشم نیز برای بیمار درخواست شد. در مراجعات بعدی علائم مفصلی کاهش یافته بود ولی ESR بیمار نرمال نشده بود. دوز دارو بتدریج کاهش یافت.



در زیرگروه Oligoarticular JIA نباید ESR بالا ببینیم. دیدن ESR بالا باید ما را به سمت بررسی های دیگر هدایت نماید و بیمار را در هر بار مراجعه دقیقاً معاینه نمائیم.

نتیجه گیری:

در چه بیمارانی با درگیری مفصلی باید به بیماری التهاب مزمن روده (IBD) نیز فکر کنیم:

- بیماری که سابقه درگیری گوارشی مداوم و یا متناوب (با یا بدون دفع خون و کولیت) دارد
 - بیمار که سابقه درگیری مخاطی در دهان یا رکتوم به صورت زخم و آفت دارد.
 - بیماری که سابقه خانوادگی مثبت بیماری التهابی روده دارد.
 - بیمار با درگیری مفصلی که ESR بسیار بالا دارد (بیش از ۷۰) به ویژه آنکه درگیری مفصلی از نوع الیگوآرتیکولر (کمتر از ۵ مفصل) باشد.
 - بیمار با تشخیص هر نوع JIA که طی چند ماه دچار کاهش وزن قابل توجه و یا آفت هموگلوبین شود.
 - بیماری که در سیر بیماری تشخیص زیرگروه JIA وی به انتزیت وابسته با رتریت تغییر می کند و یا از اول این تشخیص را داشته است.
- طبیعی است که چنانچه بیش از یک معیار از معیارهای فوق را داشته باشد اندیکاسیون انجام آزمایش مدفوع و کال پروتکتین مدفوع را دارد.

بیمار طی یک ماه اخیر دچار درد شکم و یک نوبت اسهال به مدت چند روز شده و همزمان درد و تورم مچ پا و چند PIP دست هم داشته است. در آزمایش کولیت داشته و گلوبول سفید و قرمز بالا در مدفوع گزارش شده و بیمار با تشخیص کولیت باکتریال درمان آنتی بیوتیکی شده است ولی مجدد به فاصله ۱۰ روز دچار دفع خون از طریق رکتوم شده که با آفت هموگلوبین همراه بوده است. و مجبور به مراجعه مجدد به مرکز ما شده است. در حال حاضر سن ۱۵ سال و وزن ۲۹ دارد. سابقه آفت های مکرر و متعدد دهانی را در طی چند هفته اخیر ذکر می کند. آرتریت مچ پا و آرترالژی مفاصل مختلف را دارد. بیمار بستری و تزریق خون برای وی انجام می شود و برای وی آندوسکوپی و کولونوسکوپی انجام شده که برای وی گاستریت به همراه اولسره های اولسراتیو در کولون گزارش شده و براساس گزارش پاتولوژی های انجام شده با بیماری التهابی روده مطابقت دارد ولی امکان افتراق کرون از کولیت اولسرو را ندارد که این درمان های گرفته شده در این مدت در این مشکل بی تاثیر نیست. در برگشت به شرح حال بیمار در مدت اخیر شکایت گهگاهی از قرمزی چشم هم دارد و آفت های ناحیه گلو درد بیمار را آنژین تشخیص و سوزش چشم بیمار را هم به بیماری ویروسی که علائم آنژین و قرمزی چشم می دهد مرتبط می کردند.

اقدامات تشخیصی تکمیلی از جمله اندازه گیری کال پروتکتین مدفوع، چک pANCA و ASCA و انجام MR enterography در مشاوره گوارش برای وی درخواست شد. معاینه چشم و انجام شنجش تراکم استخوان نیز برای بیمار درخواست شد

تشخیص افتراقی های این بیمار می تواند بیماری بهجت، سل روده و لنفوم اولیه روده باشد.

نکات آموزشی:

اینکه شروع علائم بیماری التهابی روده با درگیری مفصلی باشد غیر معمول نیست. ولی معمولاً گرفتاری های گوارشی متعاقب درگیری مفصلی با فاصله نزدیک و یا چند ماه پس از علائم مفصلی شروع می شود. در این بیمار تاخیر شروع علائم تا ۶ سال بسیار نامعمول است که البته درمان های انجام شده با متوترکسات و پردنیزولون و به ویژه سولفاسالازین در این بین بی تاثیر نبوده است.

هر چند عود مکرر علائم در زیرگروه های الیگو و پلی آرتیکولر دیده می شود ولی در این موارد خصوصاً موردی که امکان جدا کردن بیمار از دارو وجود نداشته باشد باید به تشخیص های دیگر فکر کنیم.



Meetings in Rheumatology :

July 2022

6-8, Athens, Greece

19th International Conference on Behçet's Disease

6-9, Davos, Switzerland

16th World Immune Regulation Meeting

10-15, Ventura, CA, USA

GRC: Immunoengineering: Immunomodulation Based on Cells, Therapies and Microenvironments

17-21, Malahide, Ireland

FASEB: The TGF- β Superfamily Conference: Signaling in Development and Disease

24-29, Newry, ME, USA

GRC: Extracellular Vesicles: Understanding Extracellular Vesicle Biogenesis and Composition for Detection and Treatment of Diseases

24-29, Manchester, NH, USA

GRC: Signal Transduction by Engineered Extracellular Matrices: Microenvironmental Regulation of Stem and Somatic Cells in Organismal Development and Regenerative Medicine

30 Jul-3 Aug, Boston, MA, USA

17th International Workshop on Scleroderma Research

August 2022

7-12, Andover, NH, USA

GRC: Musculoskeletal Biology and Bioengineering: New Approaches to Accelerate Discovery in the Musculoskeletal System

10-13, Miami, FL, USA

PANLAR 2022

September 2022



28th European Paediatric Rheumatology Congress
**20 - 23 SEPTEMBER 2022**
PRAGUE • CZECH REPUBLIC



SCIENTIFIC PROGRAMME

Tuesday 20 September 2022

<https://www.pres.eu/pres2022/scientific-programme.html>



کنفرانسهای علمی ماهانه انجمن روماتولوژی کودکان در نیمه اول سال ۱۴۰۱

تاریخ	موضوع	سخنران
۱۴۰۰/۲/۱	التهاب و ترومبوز	خانم دکتر آیه میرعمارتی
۱۴۰۱/۳/۱۲	اختلالات اسکلتی در هموگلوبینوپاتی ها	خانم دکتر سحر نادری شیران
۱۴۰۱/۴/۲	آرتریت پست استرپتوکوکال Post Streptococcal Reactive Arthritis	آقای دکتر ودود جوادی پروانه فوق تخصص بیمارهای روماتولوژی کودکان عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۱۴۰۱/۵/۶	کاربرد الکترودیagnoستیک در بیماریهای روماتولوژیک	آقای دکتر مسعود قهوه چی متخصص طب فیزیکی و توانبخشی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۱۴۰۱/۶/۳	مراقبتهای قبل از عمل جراحی در کودکان مبتلا به بیماریهای روماتیسمی	خانم دکتر مهدیه سادات موسوی فوق تخصص بیمارهای روماتولوژی کودکان عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران



لینک گراند راندهای انجمن در بهار ۱۴۰۱

لینک دسترسی در آپارات	لینک دسترسی در یوتیوب	شماره گراند راند	بیمار معرفی شده	مرکز معرفی کننده	تاریخ برگزاری
https://aparat.com/v/rCIIT	https://youtu.be/rSlidUSFXxM	۸۷	معرفی دختر ۱۱ ساله با تب گهگاهی و استفراغ مکرر با تشخیص تاکیاسو	مرکز طبی کودکان دانشگاه ع. پ. تهران	۱۴۰۱/۱/۲۸
https://aparat.com/v/fqodY	https://youtu.be/bIHmTP--q2s	۸۸	معرفی شیرخوار ۶ ماهه با عدم توانایی در حرکت دادن اندام ها با تشخیص هیالینوزیس شیرخوارگی	مرکز طبی کودکان دانشگاه ع. پ. تهران	۱۴۰۱/۲/۴
https://www.aparat.com/v/2oAwR	https://youtu.be/1oYHn83JjtE	۸۹	معرفی کودک ۳ ساله با تب طول کشیده، بیحالی و درد اندام تحتانی با تشخیص نوروبلاستوم	بیمارستان ولیعصر دانشگاه ع. پ. تهران	۱۴۰۱/۲/۱۸
https://www.aparat.com/v/KEZIx	https://youtu.be/a055Hs0DET0	۹۰	معرفی پسر ۱۵ ساله با ضایعات پوستی انتهای اندک رینوباتی	مرکز طبی کودکان دانشگاه ع. پ. تهران	۱۴۰۱/۳/۱
https://aparat.com/v/vhB56	https://youtu.be/MRx7Fo1ijPU	۹۱	معرفی دختر ۸ ساله با تب، لنفادنوباتی زترالیزه و بان سیتوینی	مرکز طبی کودکان دانشگاه ع. پ. تهران	۱۴۰۱/۳/۲۹

جلسات ماهانه انجمن در بهار ۱۴۰۱

موضوع	سخنران	تاریخ	لینک دسترسی در آپارات	لینک دسترسی در یوتیوب
التهاب و ترومبوز	دکتر آیه میرعمارتی عضو هیات علمی دانشگاه ع. پ. گیلان	۱۴۰۱/۲/۱	https://www.aparat.com/v/8oF0L	https://youtu.be/DOAdDgUzN94
اختلالات اسکلتی در هموگلوبینوپاتی ها	دکتر سحر نادری شیران عضو هیات علمی دانشگاه ع. پ. بوشهر	۱۴۰۱/۳/۵	https://www.aparat.com/v/BbGdv	https://youtu.be/iWYTRjkzx8s



اطلاعیه

پایگاه همایش های سالیانه
انجمن روماتولوژی ایران

دبیرخانه شانزدهمین کنگره روماتولوژی ایران به مناسبت برگزاری شانزدهمین کنگره سالیانه انجمن روماتولوژی ایران، اقدام به فراخوان ارسال چکیده مقالات پژوهشی از علاقمندان تا تاریخ ۳۰ شهریورماه ۱۴۰۱ نموده است، علاقمندان می توانند با مراجعه به پایگاه اینترنتی کنگره به آدرس www.iracongress.ir اطلاعات لازم برای ورود به سایت، کلمه کاربری و رمز عبور را دریافت نموده و نسبت به ثبت مقاله خود بر اساس راهنمای نگارش مقاله و دریافت کد مربوطه اقدام فرمایند.

معرفی دارو:

مهارکننده های موضعی کلسینورین: پماد تاکرولیموس

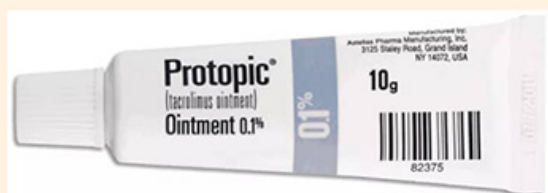


دکتر بهاره ابوطحی نائینی

متخصص پوست، فلوشیپ پوست کودکان

هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مهارکننده های موضعی کلسینورین به طور کلی حتی دارای جذب سیستمیک ناچیز هستند اما یک استثنای نادر بیماران مبتلا به سندرم نترتون هستند که جذب قابل توجه تاکرولیموس موضعی رخ می دهد و نیاز به پایش سطح خونی دارد. عوارض جانبی عمده شامل سوزش، گزگز، یا احساس گرما در محل استفاده می باشد. گزارشاتی از درماتیت تماسی آلرژیک و گرانولوماتوز شبه روزاسه وجود دارد که اکثر واکنش های جانبی خفیف و گذرا هستند. به دلیل عدم مطالعات کافی دارو در زنان باردار دارو در گروه C قرار دارد.



پماد تاکرولیموس و کرم پیمکرولیموس ترکیبات غیر استروئیدی با اثرات ضد التهابی هستند که امکان درمان اگزما و سایر بیماری های التهابی و اتوایمونی را در سطح پوست و مخاط بدون عوارض جانبی کورتیکواستروئیدهای موضعی فراهم می کنند.

تاکرولیموس موضعی به فرم پمادهای ۰.۱٪ و ۰.۰۳٪ برای درمان درماتیت آتوپیک شدید در بیماران ۱۶ و ۲ ساله اندیکاسیون دارد. استفاده off-label از کرم پیمکرولیموس ۱٪ و پماد تاکرولیموس پماد ۰.۰۳٪ برای درمان سایر بیماری های التهابی پوست شامل درماتیت سبورئیک، پسوریازیس، لیکن پلان (فرم های دهانی و تناسلی)، ویتیلیگو، پیودرما گانگرنوزوم، روزاسه گرانولوماتوز، بیماری کرون جلدی، لیکن اسکروزوس و ضایعات جلدی درماتومیوزیت، ضایعات جلدی لوپوس در همه انواع، ضایعات جلدی سارکوئیدوز انواع تظاهرات جلدی و مخاطی واسکولیت ها کاربرد دارد.

مصرف دارو به صورت دوبار در روز به صورت یک لایه نازک است. تاکرولیموس به پروتئین اتصال دهنده FK۵۰۶ متصل می شود و با تشکیل کمپلکس هایی کلسینورین را مهار می کنند.

دستورالعمل های مهارکننده های موضعی کلسینورین در سال ۲۰۰۶ مورد بازنگری قرار گرفتند تا شامل یک هشدار شوند در مورد یک نگرانی از نظر خطر بدخیمی.

با این حال، شواهد کوتاه مدت یا میان مدت (بیش از ۱۵ سال) برای سرکوب سیستمیک ایمنی یا افزایش خطر بدخیمی در مطالعات بالینی، بررسی های سیستماتیک، یا نظارت پست مارکت دارو وجود ندارد.